



**T.C.
TURGUT ÖZAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**İKİ YAŞ ALTI ÇOCUKLARDA RESPIRATUVAR SİNSİTYAL VİRÜS
ENFEKSİYONLARINI DİĞER VİRAL ALT SOLUNUM YOLU
ENFEKSİYONLARINDAN AYIRAN KLİNİK VE LABORATUVAR BELİRTEÇLER**

Dr. H. Hilal ANDAN

UZMANLIK TEZİ

ANKARA 2013



**T.C.
TURGUT ÖZAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**İKİ YAŞ ALTI ÇOCUKLARDA RESPIRATUVAR SİNSİTYAL VİRÜS
ENFEKSİYONLARINI DİĞER VİRAL ALT SOLUNUM YOLU
ENFEKSİYONLARINDAN AYIRAN KLİNİK VE LABORATUVAR BELİRTEÇLER**

Dr. H. Hilal ANDAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ayşe Esra YILMAZ

ANKARA 2013

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitim ve öğrenimim süresince, her konuda destek ve anlayıő gösteren, yetiőmemde emeği geçen, bilgi ve tecrübelerini bizlere aktaran baőta Ana Bilim Dalı Baőkanımız Prof. Dr. F. Müjgan Sönmez ve tez danıőmanım Doç Dr. A. Esra Yılmaz olmak üzere kliniğimizdeki hocalarıma sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

Asistanlık süresi boyunca, birlikte çalıőmaktan büyük keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarım baőta olmak üzere, hastanemiz hemőire ve görevlilerine teşekkür ederim.

Gerek asistanlık eğitimim, gerekse tez hazırlığımın her aőamasında gösterdiği destek, ilgi, sabır ve hoőgörüsünden dolayı eőim Dr. İbrahim ANDAN'a, hayatım boyunca fedakarlıklarıyla, sevgileriyle her zaman yanımda olan, bugünlere gelmemde en büyük yere sahip annem, babam ve ağabeyime sonsuz teőekkürler...

Dr. Hanife Hilal ANDAN

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı 1-24 aylık, viral alt solunum yolu enfeksiyonu tanısıyla takip edilen hastaları anamnez ve fizik muayeneye dayalı klinik değerlendirme ve hastalarda rutin olarak tetkik edilen tam kan sayımı değerleri ve biyokimyasal değerler açısından karşılaştırarak RSV tanısı konulmasında yol gösterebilecek parametreleri ortaya koymaktır.

Gereç ve yöntem: Hastanemize viral alt solunum yolu enfeksiyonu tablosuyla başvuran iki yaş altı infantlar incelenmiştir. Toplam 193 hasta (RSV pozitif (n=85), RSV negatif (n=108)) çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların dosya bilgilerine başvurularak yaş, cinsiyet, şikayetler, sigara maruziyeti, prematürite varlığı gibi demografik veriler ve başvuru anındaki fizik muayene bulguları araştırılmıştır. Laboratuvar değerleri incelenmiştir. Hastalar RSV pozitif ve negatif olmak üzere iki gruba ayrılıp istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır (ki-kare testi (% 95 Confidence Interval- %95 CI), Mann-Whitney U testi (p:0,05)).

Bulgular: RSV pozitif ve negatif hasta gruplarının demografik veriler ve tedavi seçimleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Laboratuvar değerlerinde RSV pozitif hastalarda hiponatremi oranının (p<0,001) ve AST değerlerinin yüksek olduğu (p=0,003) bulunmuştur. RSV pozitif hastalarda MPV düşüklüğü oranı %71,8, RSV negatif hastalarda %18,9 oranında saptanmıştır (p<0,001). RSV pozitif hastalarda MPV'nin düşük olma eğilimi olmayanlara göre daha fazla bulunmuştur (OR= 10.929 ;%95 CI).

Sonuç: Hiponatremi ve AST değerindeki yükseklik RSV enfeksiyonu geçiren hastalarda diğerlerine göre anlamlı şekilde fazladır. Bu veriler literatür bilgisiyle uyumludur. RSV enfeksiyonu geçiren hastalarda MPV değerleri anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Çalışmamız bu konuda yapılmış ikinci çalışmadır. RSV enfeksiyonlarında ekstrapulmoner biyokimyasal parametlerdeki değişikliklerin patogenezi tam

bilinmemektedir, RSV'ün hangi mekanizmayla MPV düşüklüğü, hiponatremi ve AST değeri yüksekliği yaptığı daha geniş ve prospektif çalışmalarla ortaya konulmalıdır.

Anahtar sözcükler: Bronşiolit, RSV, mean platelet volüm, hiponatremi, viral pnömoni

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to investigate parameters which might be related with RSV diagnosis by comparing clinical investigation findings based on medical history and physical examination with routinely ordered whole blood counts and biochemical variables in children ≤ 2 years of age hospitalized for lower respiratory tract infections.

Methods: The sample consisted of 193 children ≤ 2 years of age [RSV positive (n=85), RSV negative (n=108)] with lower respiratory tract infections at the time of admission in our hospital from May 2010 to May 2013. Sociodemographic findings (age, sex, exposure to maternal smoking, prematurity), chief complaints and physical examination findings were retrospectively evaluated via medical records. RSV positive and negative groups were compared using Chi-square test (% 95 Confidence Interval-%95 CI), Mann-Whitney U test (p:0,05).

Results: No statistically significant differences were found in demographic variables and treatment decisions between RSV positive and RSV negative patients. In RSV positive patient group, higher hyponatremia (p ≤ 0.001) and AST values (p=0.003) were found. Decreased MPV were determined 71.8% in RSV positive group, and 18.9% in RSV negative group, respectively. The trend of decreased MPV was higher in RSV positive patients (OR:10.929, 95% CI) compared to in RSV negative patients.

Conclusions: According with the previous studies, higher hyponatremia and increased AST values were associated with RSV infection; and decreased MPV was significantly related with RSV infection in this sample. This is the second study in the literature that found decreased MPV values in RSV positive patients. The pathogenesis of extrapulmonary chemical changings in RSV infections is still unknown. We suggested that which mechanism might be related with decreased MPV, hyponatremia, and increased AST values in RSV infection would be investigated further.

Key words: RSV, mean platelet volume, bronchiolitis, viral pneumonia, hyponatremia

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
KISALTMALAR	vi
TABLOLAR.....	vii
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
GEREÇ VE YÖNTEM	24
BULGULAR.....	27
TARTIŞMA.....	36
SONUÇ.....	44
KAYNAKLAR	45

KISALTMALAR

ASYE	:Alt solunum yolu enfeksiyonu
BRSV	:Koyun (bovine) respiratuvar sinsityal virüs
CCA	:Chimpanzee coryza agent
CMV	:Sitomegalovirus
CPE	:Sitopatik etki
CRSV	:Keçi (caprine) respiratuvar sinsityal virusu
DFA	:Direkt immünofloresan antikor
EIA	:Enzim immünoassay
HSV	:Herpes simpleks virusu
IF	:İmmünofloresan tetkik
IL	:İnterlökin
LT-C4	:Lökotrien C4
MPV	:Mean platelet volüm
NCPAP	:Devamlı pozitif havayolu basıncı
Nm	:Nanometre
ORSV	:Koyun (ovine) respiratuvar sinsityal virusu
PAAG	:Posteroanterior akciğer grafisi
PCR	:Polimeraz zincir reaksiyonu
PVM	:Fare pnömoni virusu (pneumonia virus of mice)
RSV	:Respiratuvar sinsityal virüs
SF	:Serum fizyolojik
SpO2	:Periferik oksijen satürasyonu
TRTV	:Hindi (turkey) rinotrakeit virüsü
TCID	:Doku kültürü enfeksiyon dozu
ÜSYE	:Üst solunum yolu enfeksiyonu
WBC	:White blood cell

TABLolar

Tablo 1.	Hastalara ait demografik bilgiler ve RSV pozitifliğine göre karşılaştırılması ..	27
Tablo 2.	Hastalara ait hastanede kaldığı gün sayısı, oksijen saturasyonu, oksijen ihtiyacının olduğu gün sayısı ve gestasyonel hafta değerlerinin RSV pozitifliğine göre karşılaştırılması.....	28
Tablo 3.	RSV pozitifliği ile ateş, retraksiyon, takipne ,apne, oksijen saturasyonu ve tekrarlayan hırıltı atakları değişkenlerinin karşılaştırılması	29
Tablo 4.	RSV enfeksiyonunun aylara göre dağılımı	30
Tablo 5.	Hastalarda belirtilen laboratuvar değerlerin RSV pozitifliğine göre karşılaştırılması	31
Tablo 6.	Hastalarda belirtilen laboratuvar değerlerinin ortalama değerleri.....	32
Tablo 7.	Hastalara ait MCV, MCHC ve RDW değerlerinin RSV pozitifliğine göre karşılaştırılması	33
Tablo 8.	RSV pozitifliği ve negatifliğine göre tedavi uygulamalarının dağılımı	34
Tablo 9.	Prematüresi olan (n=23) hastaların hastanede kaldığı gün sayıları , oksijen ihtiyacının olduğu gün sayılarının ve hastanede yatış oranlarının palivizumab kullanımına göre karşılaştırılması.....	35

GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle her yıl 3 milyon bebek ve çocuk hayatını kaybetmektedir. Respiratuvar sinsitial virüs (RSV), tüm Dünya'da bebek ve çocuklarda görülen viral alt solunum yolu enfeksiyonlarının en önemli sebebidir. Son yıllarda yaygınlaşan serolojik çalışmalar sonucunda RSV ile enfeksiyonun her iklim ve coğrafyada ortaya çıkabildiği görülmüştür (1,2).

RSV enfeksiyonu sıklıkla 2 yaş altı çocuklarda görülmektedir. Enfeksiyon geçiren çocukların yarısına yakınında, enfeksiyonun üst solunum yollarından alt solunum yollarına doğru ilerlediği gösterilmiştir. Hastaların yaklaşık %2'si hastaneye yatırılmaktadır. Hastaneye yatırılan hastalarda mortalite oranı %0,5-1'dir (3-5).

Prematüre bebekler, bronkopulmoner displazi, konjenital veya kazanılmış immün yetmezlik ve hematolojik malignensi tanısıyla izlenen çocuklar, kemik iliği ve organ transplantasyonu yapılanlar, kistik fibrozis tanısıyla izlenen çocuklar, evde oksijen tedavisi alan hastalar ve nörolojik ve metabolik problemi olan çocuklar RSV için yüksek risk taşırlar. Konjenital immün yetmezlikte, hastalık uzun ve ağır seyrederek ve mortaliteye neden olabilir (6,7). Konjenital kalp hastalığı olan bebeklerde morbidite ve mortalite zaten bozulmuş olan solunum ve kardiyak fonksiyonlara bağlı olarak daha yüksektir. Pulmoner hipertansiyonun varlığında prognoz daha da kötüleşmektedir (8). Hayatın ilk iki yılı içerisinde neredeyse tüm bebek ve çocuklar RSV enfeksiyonunu geçirmektedirler. Konağın tam oluşmayan immün yanıtına bağlı reeneksiyon görülebilmektedir (9).

Küçük çocuklarda yüksek morbidite ve mortalitesi olan RSV enfeksiyonları önemli bir halk sağlığı sorunudur ve yayılımı azaltmada yapılabilecek en önemli ilke hızlı tanı ve tedavidir. Sağlık çalışanlarının eğitimi de önemli bir etkidir (10).

RSV enfeksiyonlarının tanısı günümüzde virüsün hücre kültüründe üretilmesi ile veya serolojik ve immünokromotografik yöntemle antijen tayini ile konulmaktadır. RSV antijen tayininde, nazal yıkantı suyu, nazofarenks sürüntüsü ve nazofarenksten örneğin aspirasyonla sağlanması şeklinde çeşitli yöntemler mevcuttur. Birçok literatürde, RSV

taininde nazofaringeal sekresyonların aspirasyon yöntemiyle sağlanması altın standart olarak belirtilmektedir (11).

RSV enfeksiyonlarının laboratuvar tanısı halk sağlığı ve sağlık ekonomisi açısından önemlidir. Hızlı tanı ile birlikte antibiyotiklerin gereksiz kullanımı azaltılmakta, nazokomiyal yayılım engellenmekte, ciddi hastalığı olan çocuklarda antiviral tedavi erken başlanılabilmektedir (11).

RSV'nin hızlı tanısı önemli olmakla birlikte gelişmekte olan ülkelerde ve ülkemizde RSV antijen tayini için uygun testlere sahip laboratuvar koşulları çoğu sağlık kuruluşunda bulunamamaktadır. Bu çalışmanın amacı 1-24 aylık, viral alt solunum yolu enfeksiyonu ön tanısıyla takip edilen hastaları anamnez ve fizik muayeneye dayalı klinik değerlendirme ve özellikle hastaneye yatırılan hastalarda rutin olarak alınan tam kan sayımı değerleri ve biyokimyasal değerler açısından karşılaştırarak RSV tanısı konulmasında yol gösterebilecek parametreleri ortaya koymaktır.

GENEL BİLGİLER

TARİHÇE

Respiratuvar Sinsitya Virüs ilk olarak 1956 yılında soğuk algınlığı geçiren 14 şempanzede izole edilmiştir. Etkene 'chimpanzee coryza agent' adı verilmiştir. Aynı virüs kısa bir süre sonra pnömonisi, larenjiti ve bronşioliti olan çocuklarda izole edilmiştir. Virüsün ismi, hücre kültüründeki üremesinde gösterdiği dev hücrelerin oluşumundan dolayı 'Respiratuvar sinsitya virüs' (RSV) olarak değiştirilmiştir (12).

SINIFLANDIRMA

RSV, Mononegavirales grubunda, Paramixoviridae ailesinde yer alır. Mononegavirales grubunda, 'Paramyxoviridae', 'Rhabdoviridae' ve 'Filoviridae' olarak adlandırılan 3 aile bulunur. Paramixoviridae ailesi içinde dört cins yer alır.

- a) Paramyxovirüs cinsi: Sendai virüs ve Human Parainfluenza virüs tip 1 ve 3
- b) Rubulavirüs cinsi: Kabakulak virüsü, Simian virüs 5, Newcastle Hastalığı virüsü, Human Parainfluenza virüs tip 2 ve 4
- c) Morbillivirüs cinsi: Kızamık virüsü.
- d) Pneumovirüs cinsi: İnsan solunum sinsityal virüsü (RSV), BRSV; bovine respiratory syncytial virus, ORSV; ovine respiratory syncytial virus, CRSV; caprine respiratory syncytial virus, PVM; pneumonia virus of mice ve TRTV; turkey rhinotracheitis virus.

RSV'nin antijenik ve morfolojik özellikleri açısından pnömovirüs cinsine dahil edilmiştir. Diğer üyelerden farkı, genlerinin sayısı ve dizilişindeki farklılıklarla birlikte nörominidaz ve hemaglütininin aktivitesinin olmasıdır (12-15).

VİRÜSÜN MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

RSV, segmentsiz, tek zincirli, negatif polariteli RNA virüsü olup lipid yapılı bir zarfın içindeki nükleokapsitten oluşur. Virionların şekilleri düzensizdir ve çapları 150 ile 300

nm arasında değişir. Pleomorfik yapısı nedeniyle sferik ve filamentöz şekillerde bulunabilir. Pneumovirüsler, hücre kültüründe üretildiklerinde 60-100 nm çapında, uzunluğu 10 nm'ye varabilen çok miktarda filamentöz yapılar oluşturur. Virionun büyüklüğünün değişik olmasına rağmen her enfektif partikül genomunun tek fonksiyonel kopyasını içerir. RSV nükleokapsidi simetrik heliks şeklindedir. Helikal çapı 12-15 nm'dir (3).

Zarf, konak plazma membranından kaynaklanan lipitten oluşan iki tabakadan meydana gelmektedir. Virüs tarafından kodlanan transmembran yüzey glikoproteinlerini içermektedir. Viral glikoproteinler penetrasyonu sağlamaktadırlar. (3,13,14).

Negatif iplikli RNA virüsünün polimerazı virion içinde paketlenmiştir. Polimeraz, zarfın permeabilitesinin artması, iyon ve nükleotidlerin eklenmesi ile aktive olabilir. Böylece genomik RNA'nın viral m-RNA'lara transkripsiyonu başlamaktadır (3,13). RSV genomu 10 viral proteini kodlar. Bunlar; viral zarfın 2 major yüzey glikoproteini (G ve F), 2 matriks proteini (M1 ve M2), 2 yapısal olmayan virion proteini (NS1 ve NS2), virionla ilişkili fakat kesin yerleşimi bilinmeyen küçük bir hidrofobik protein (SH), 3 nükleokapsidle ilişkili protein (N, P, L)' dir (16-18).

RSV'nin F proteini füzyon proteindir. F proteini, virüsün penetrasyonunu ve sinsisyum oluşturmasını sağlar. Diğer paramiksovirüslere benzer şekilde F proteini viral zarfın konak hücre membranına penetrasyonu ile enfeksiyonu başlatır. İnfekte olmamış hücrelerle infekte hücrelerin füzyonunu da sağlayarak karakteristik sinsisyum oluşumu meydana gelir (3,19).

G proteini (bağlanma, tutunma proteini), glikoprotein yapısında olup virüsün hücreye bağlanmasından sorumludur. Nötrale antikorların oluşumuna yol açan antijenler arasında yer alır. RSV'nin G proteinine karşı spesifik antikorlar, virüsün hücreye adsorbsiyonunu önler (3, 19, 20). RSV, A ve B olarak bilinen iki major antijenik gruba ayrılır. Bu iki grup arasındaki antijenik ve aminoasit farklılıklarının en büyük sorumlusu G glikoproteinidir (21,22). Nötralizan epitoplari taşımaları nedeniyle bu iki glikoprotein nötralizan antikorların oluşmasını sağlayarak RSV'ye karşı immün cevabi

oluştururlar. Böylece, F ve G proteinlerine karşı hazırlanmış monoklonal ve poliklonal antikorlar ile virüs nötralize edilebilir (23-25)

SH ufak hidrofobik proteininin fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. İntegral bir membran proteini olarak, penetrasyon, soyunma ya da virion morfogenezinden sorumlu olabileceği ileri sürülmektedir (3). N proteini, ana nükleokapsid proteinidir. Genomik RNA'ya sıkıca bağlıdır. P proteini, ana viral fosfoproteindir. L proteininin viral RNA'ya bağlı RNA polimeraz olduğuna inanılır. P ve L proteinleri transkripsiyon ve replikasyonda önem taşır. L proteini çok büyük (250 kDa) ve nispeten hidrofobiktir (1,3). Çoğu nonsegmente RNA virüslerinde tek matriks M proteini vardır. Pneumovirüsler, iki matriks proteini içermeleri açısından (M1 ve M2) bir istisnadırlar. M1 proteini, muhtemelen nükleokapsit ve zarf arasındaki ilişkiyi sağlar. M2 ise pnömovirüslere özeldir ve fonksiyonu henüz bilinmemektedir (3).

NS1 ve NS2 proteinleri, yapısal olmayan proteinler olarak kabul edilmektedirler. Yalnızca enfekte hücrelerde bulunurlar. Fonksiyonları tam olarak bilinmemektedir. Bu proteinlerin RNA sentezinin regülasyonunda veya virion morfogenezinde rolleri olabileceği ileri sürülmektedir(3).

VİRÜSÜN ANTİJENİK ALT TIPLERİ

RSV'ün Subtip A (grup 1) ve Subtip B (grup 2) olarak adlandırılan iki majör antijenik grubu bulunmaktadır. Bu gruplar yapısal proteinlere karşı monoklonal antikor kullanılarak tanımlanmıştır. Bu bulgu, aşı gelişimi ve hızlı tanıda monoklonal antikorların kullanımı için RSV immünolojisinin anlaşılmasında çok önemlidir. Subtip A ve B arasında özellikle glikoprotein G bakımından çok çarpıcı antijenik farklılık saptanmıştır. A ve B suşları arasındaki G proteini aminoasit homolojisi %53, antijenik akrabalık ise yalnızca %5 olarak tanımlanmıştır. Böylece protein G, testler için iyi bir antijendir (6,26).

RSV subtip A subtip B'ye göre daha yaygın görülmektedir. Ancak epidemilerin çoğunda her iki virüs subtipi birlikte görülmektedir (26). Subtip A daha ciddi hastalık tablosuna neden olmaktadır. Mekanizma tam olarak bilimese de viral genom veya proteinlerdeki farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Subtip B hücre

kültürlerinde daha az üremektedir. Ayrıca konakta da immün yanıt ve sitokin salınımına daha az neden olduğu bilinmektedir (26).

DİRENÇLİLİK

RSV, sıcaklık ve pH değişikliklerine çok hassastır. Enfektivitesi 55 derecede 5 dakikada %10'a düşer. 25 derecede 48 saat sonra %10' a düşerken, +4 derecede 7 gün sonra %1'e düşer (27). Asit pH virüsü olumsuz etkiler. Optimal pH 7.5'tir. Virüs; eter, kloroform ve çeşitli deterjanlarla çabuk inaktive olur.

RSV'ün saklanması, alkol-kuru buz karışımı veya gliserin ya da sukroz eklenerek hızlı dondurma yöntemleri kullanılabilir. RSV'ün canlılığı kısmen ortamın nemine de bağlı olup oda sıcaklığında gözeneksiz yüzeylerde (masa, stetoskop v.s) 3-30 saat canlılığını sürdürebilirken, gözenekli yüzeylerde (giysi veya kağıt gibi) canlı kalma süresi 1 saatten azdır. El yüzeyinde RSV'nin canlı kalma süresi, kişiden kişiye değişmekle beraber, genellikle 1 saatten azdır (28).

HÜCRE KÜLTÜRÜ VE DENEY HAYVANLARINDA ÜREME

RSV'nin üremesi için en uygun hücre tipleri Hep-2 ve HeLa hücreleridir. RSV, enfektivitesini saklama ve pürifikasyon sırasında hızla kaybeder. Bu kayıp magnezyum sülfat gibi stabilize edici ajanlar kullanılarak kısmen önlenir (3).

RSV en iyi insan ve şempanze hücrelerinde ürer ve doğal enfeksiyona yol açar. RSV ile enfekte şempanzelerde solunum yolu hastalığı gelişmekte, ancak alt solunum yolları tutulmamaktadır (14).

EPİDEMİYOLOJİ

Yıllık salgınlara yol açması ve özellikle yaşamın ilk yıllarında yaygın enfeksiyon oluşturması yönüyle insan virüsleri içerisinde kendine özgüdür. RSV enfeksiyonu yıllık epidemiler oluşturmaktadır. Ilıman iklimlerde her yıl oluşur ve 4-5 ay sürer. Yaz aylarında nadir ve sporadiktir. Kuzey yarı kürede epidemiler genellikle ocak, şubat ve mart aylarında yüksek oranda görülür (29).

Ülkemizde İstanbul'da yapılan bir çalışmada, akut bronşiyolitli olguların %88'inin kasım-nisan ayları arasında kliniğe başvurdukları belirtilmiştir (33). Bursa'da yapılan bir çalışmada ise RSV'ye bağlı akut bronşiyolitli olguların %92'sinin ekim-nisan ayları arasında başvurduğu ve mevcut epideminin yaklaşık 7 ay kadar sürdüğü gözlenmiştir (31,32).

Transplasental yolla taşınan anti-RSV antikoru yüksek konsantrasyonda olduğunda bir miktar koruyucu etkiye sahiptir. Bu durum yaşamın ilk 4-6 haftasında nadir RSV enfeksiyonu görülmesini ve prematüre doğan ve normalden daha az maternal IgG'e sahip olan bebeklerin daha ağır enfeksiyona maruz kalmasını açıklamaktadır. İlk enfeksiyon geçirme zamanı çevresel etkenlerle değişmektedir. Kentsel ortamlarda her epidemide duyarlı bebeklerin yaklaşık yarısı primer enfeksiyona yakalanmaktadır. Bu nedenle neredeyse tüm çocuklarda 2 yaşına kadar primer enfeksiyon görülmektedir. Çocuklukta her epidemide %10-20 oranında reenfeksiyon görülmektedir. Kreş gibi yüksek maruziyet durumu olan ortamlarda bu oran daha yüksektir (3,29). Reenfeksiyonlar hasta düzeldikten sonra birkaç hafta içinde ortaya çıkabilir. Daha sonra genellikle yıllık salgınlarda görülür. Reenfeksiyon sırasında hastalık daha hafif olarak görülmektedir. (29).

RSV enfeksiyonu ile hastaneye yatırılan bebeklerde en sık tanı bronşiyolit veya bronkopnömonidir. Alt solunum yolundaki RSV enfeksiyonlarının insidansı 2-7 ay arasında pik yapar. Yaşamın ilk yılının ardından bronşiyolit atakları nadiren oluşur ve bir yaşından sonra görülen akut enfektif hırıltı atakları 'wheezy bronşit', 'astmoid bronşit' veya astım atakları olarak adlandırılır.

1 yaşından sonra RSV viral alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) etyolojisinde daha az yer alır ancak viral pnömoniler tüm çocukluk çağının ortak problemidir. RSV çocukluk çağı bronşiyolit vakalarının %45-75'inden, pnömonilerin %15-25'inden, krupların ise %6-8'inden sorumlu tutulmaktadır (29,33,34,56). RSV'e bağlı enfeksiyonlar erkeklerde ve düşük sosyoekonomik yaşam koşullarında daha sıktır (35).

Maruziyet ve ilk belirtilerin ortaya çıkması arasındaki inkübasyon dönemi yaklaşık 4 gündür. Alt solunum yolu enfeksiyonu olan hastaların çoğu virüsü hastaneye yattıktan sonra ilk 5-12 gün boyunca bulaştırır. Büyük enfekte damlacıklar hava yolu ile

veya elle taşınarak duyarlı bir kişinin burnuna veya konjonktivasına ekildiğinde enfeksiyon yayılmış olur. RSV çoğu aileye muhtemelen tekrar enfeksiyon geçiren okul çocukları yoluyla girmektedir. Tipik olarak birkaç gün içinde diğer kardeşler ve anne-babadan bir ya da ikisi soğuk algınlığı benzeri bir hastalık geçirir ancak infantil dönemde ateş, otitis media veya alt solunum yolu hastalığı daha ağır seyreder (29,35).

RSV epidemileri sırasında nazokomiyal enfeksiyonlar yoluyla yayılım da önemlidir. Yayılımda tekrar enfeksiyon geçiren erişkinler de suçlanmaktadır (34,35).

RSV Enfeksiyonu İçin Risk Faktörleri

1-Cinsiyet: Erkek bebeklerin hava yollarının kız bebeklere göre daha dar olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla RSV enfeksiyonu ile oluşan bronş enflamasyonu ve sonucunda ortaya çıkan hava yolu obstrüksiyonuna erkek bebekler daha duyarlıdır.

2-Anne sütü: Anne sütü ile RSV enfeksiyonuna karşı gelişen koruyucu Ig A antikorları ve RSV antijeninin proliferasyonu T hücreleri anneden bebeğe geçebilmektedir.

3-Sigaraya maruz kalma: Hamilelik ve sonrasındaki dönemde annenin sigara içmesi ve sigara dumanına maruz kalma, solunum yollarının ve akciğerlerin gelişimini olumsuz yönde etkilediğinden bebeğin alt solunum yolu enfeksiyonu geçirme riskini artırdığı kabul edilmektedir.

4-Düşük sosyoekonomik düzey: RSV enfeksiyonu kötü yaşam koşulları olan ailelerin bebek ve çocuklarında daha erken yaşta görülmektedir.

5-Kalabalık ortam ve evde büyük kardeş olması: Küçük bebeklerin ve çocukların alt solunum yolları enfeksiyonu ve daha büyük çocukların tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonu geçirmeleri açısından önemli bir etkidir .

6-Prematüre ve düşük doğum ağırlığı: Düşük doğum ağırlığı ve prematüre doğum erken dönemde ortaya çıkan hışıltı için risk faktörüdür.

7-Kardiyopulmoner hastalıklar: Kronik akciğer ve kalp hastalıkları solunum yolu enfeksiyonları için predispozisyon oluşturabilmektedir.

8-İmmün yetmezlik: Hücreli immün yetmezliği olan çocuklarda RSV enfeksiyonu yayılımı artar. Ciddi kombine immün yetmezlikli çocuklarda bu enfeksiyona bağlı ölümcül sonuçlar bildirilmiştir.

9-Isınma şekli: Odun ve kömür yakılarak ısınılan evlerde yaşayan çocuklarda bronşiyolit ve pnömoni kliniği gelişme riski daha fazla bulunmuştur.

10-Genetik: Atopi, virüsün tetiklediği hışıltının gelişmesinde hazırlayıcı bir rol oynayabilir (77-79).

PATOGENEZ

RSV ile enfekte burun ve boğaz salgıları ile enfeksiyon bulaşmaktadır. Bulaşma virüs içeren solunum yolu kaynaklı büyük damlacıklar veya bunlarla kontamine olmuş nesnelere ve ellerle olmaktadır. (28,36). RSV enfeksiyonu genellikle solunum yolları ile sınırlıdır. Virüsün yayılımı üst solunum yollarından alt solunum yollarına doğru olmaktadır. Bu yayılım mekanizmasının solunum yolu epiteli ile direkt olarak ya da nazofarengeal sekresyonların aspirasyonu ile olduğu sanılmaktadır (3). Virüs, sitoplazmalar arası köprüleri kurmakta, hücreden hücreye, hücre dışı aralığa geçmeden yayılabilmekte ve hücre füzyonu yaparak sinsisyum oluşturmaktadır. Başka olası bir mekanizma da, enfeksiyonun alt solunum yoluna makrofajların göçü yoluyla taşınmasıdır (3).

Bebeklerde genellikle burun akıntısını takiben 1-3 gün içerisinde alt solunum yolu enfeksiyonunun belirtileri olan öksürük ve hırıltılı solunum ortaya çıkmaktadır. Virüs replikasyonunu solunum yetmezliğinin ağırlığıyla doğru orantılıdır. RSV antijenleri derin yerleşimden ziyade solunum yolunun yüzeysel tabakalarında sınırlı kalmaktadır. İmmün yetmezliği olan çocuklarda ve erişkinlerde ölümcül RSV enfeksiyonları tanımlanmaktadır. Bu olgularda virüsün solunum yollarının dışına yayıldığı ve böbrek, karaciğer ve miyokard gibi diğer organların tutulduğu gözlenmiştir (3,37). RSV'nin viremi yapmadığı düşünülmektedir, ancak bazı çalışmalarda monositlerde PCR yöntemi ile RSV antijenleri saptanmıştır (38).

Pnömovirüsler de paramiksovirüsler gibi füzyon yoluyla hücreye penetre olurlar. Penetrasyon sonrasında virüsün zarfı hücre zarı ile birleşir. Nükleokapsid sitoplazmaya geçer ve polimeraz tarafından transkripsiyon başlatılır. RSV'nin replikatif siklusunun tamamı sitoplazmada gerçekleşir (3,38). RSV ile enfekte hücrenin plazma zarının altında yoğun pleomorfik, eozinofilik iplikli kümeleri andıran perinükleer

inklüzyonlar görülür ve bu inklüzyonlar tomurcuklanma öncesi hücre zarının altında nükleokapsid görünümü alır. Şişerek lümeneye doğru çıkıntı yapan virüsle enfekte silialı epitel hücreleri silialarını kaybeder ve virüs buradan tomurcuklanır (3,39). Bu esnada enfekte hücre zarı komşu hücre zarı ile birleşerek RSV'nin sitopatik etkilerinden olan çok çekirdekli dev hücreler oluşturur. Böylece virüs ekstrasellüler sıvıya geçmeden hücreden hücreye yayılır. Enfeksiyonun başlangıcından 18-24 saat sonra histolojik olarak bronşiyol epitelinde proliferasyon gelişimi başlar. Plazma hücreleri, makrofajlar ve lenfositlerin eşlik ettiği peribronşiyal infiltrasyon konak hücre yanıtının göstergeleridir. Submukoza ve adventisya ödematöz ve konjestif görünümündedir. Elastik lifler ve kas tabakasında tutulum yoktur. Virüsler, bronş epitelinde belirgin olarak lokal doku reaksiyonu oluştururlar. Bu reaksiyon, epitelial örtüde nekrozdan silya ve epitel hücrelerinde harabiyete kadar değişen bulgulara yol açar. Bronşiyollerin lümeninden dökülen epitel hücreleri ve artan mukus salgısı nedeniyle yoğun bir tıkaç oluşur. Böylece küçük bronşiyollerde tıkanma meydana gelir (19).

Ekspirasyon sonrası kalan havayla artan pozitif basınç, lümendeki daralmayı daha da arttırır. Havalanma artışının nedeni, periferik bölgelerdeki kısmi tıkanıklık sonrası gelişen hava tuzağıdır. Sonrasında gelişen tam tıkanma, birden çok alanda atelettazinin gelişimine neden olur. Sonuç olarak; bronşiyolitli bebeğin akciğer hacmi artar ve ekspirasyon zorlu hale gelir (14,38). Hava yollarında ve akciğer parankiminde oluşan hasar muhtemelen virüsün direkt etkisi ve konağın immün yanıtından dolayıdır ve özellikle sitokin ve kemokin salınımı hasardan sorumlu tutulmaktadır (38-40).

RSV bronşiyolitinde, bronşiyal düz kas kontraksiyonunun hava yolu obstrüksiyonuna katkısı tartışmalıdır. Hava yolu epitelinde hasar varlığında hava yolunun bronkokonstrüktörlere yanıtında artma olur. Ayrıca, bronşiyolitli hastaların nazal sekresyonlarında, düz kaslarda kontraksiyona neden olan ve mukus sekresyonunu arttıran lökotrien C4 (LTC4), IL-8, IL-6, TNF-alpha, IL-1 beta ve histamin gibi mediyatörler saptanmıştır. LT-C4, bronşiyolit tanısı alan vakaların %67'sinde, RSV'ye bağlı üst solunum yolu enfeksiyonu geçiren hastaların %33'ünde nazofaringeal sekresyonlarda saptanmıştır. Ek olarak, LTC4 konsantrasyonunun alt solunum yolu

enfeksiyonlarda üst solunum yolu enfeksiyonlarına oranla 5 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (41).

Küçük hava yollarında virüsün lokal etkisi, hastanın immün yanıtı ve anatomik faktörlerin etkisi ile obstrüksiyon meydana gelmektedir. Bebeklerde periferik hava yolları erişkinlere oranla daha küçüktür ve mukus salgı bezleri daha yoğun ve daha aktif bulunmaktadır. Ayrıca, hava yolu mukozası daha gevşek olarak akciğere yapıştığı için, submukozal ödem oluşma potansiyeli daha fazladır. Bebeklerin akciğerlerindeki Kohn porları az sayıda ve immatür olduğundan kollateral ventilasyon erişkinlerdeki gibi efektif değildir. Bu nedenle, hava tuzağı ve atelektaziler daha kolay gelişir. Tüm bu faktörler sebebiyle RSV enfeksiyonu bebeklerde sıklıkla bronşiyolit, erişkinlerde ise daha çok üst solunum yolu enfeksiyonu şeklinde ortaya çıkmaktadır. Bebeklerde ve çocuklarda bronşiyolitin daha ciddi bulgularla seyretmesinde mukozal sekretuar IgA değerlerindeki düşüklük, tip-1a makrofajlardaki yetersizlik gibi faktörler de rol oynamaktadır. Bunların hepsinin bir sonucu olarak; akciğer hacminde, fonksiyonel rezidüel kapasitede, solunum yolları direncinde artış, dinamik kompliyansa azalma, gaz alışverişi ve ventilasyon-perfüzyon oranında bozulma, arteriyel hipoksemi, hiperkapni ve pH değişiklikleri görülür. Bu değişiklikler, bronkopulmoner displazi, kistik fibrozis ve kronik akciğer hastalığı gibi altta yatan bir akciğer hastalığı olan çocuklarda ve özellikle pulmoner hipertansiyonla giden konjenital kalp rahatsızlığı olan bebeklerde daha ağır klinik tablolara ve zaman zaman ölümlere neden olabilmektedir. Akut bronşiyolitlerde düzelleme 3-4 gün içinde bronşiyol epitelinde rejenerasyonla başlar, silyalardaki iyileşme ise daha geç, yaklaşık 15 gün içinde görülür. Oluşan mukus tıkaçları ve plaklar makrofajlar tarafından yok edilirler (42).

Phelan ve arkadaşları, bronşiyolitin akut fazında ekspiryum sonrası akciğerlerde kalan gaz hacminin iyileşme dönemindeki 1,9 katıdır (43). Wohl ve arkadaşları; bronşiyolitli hastalarda tidal volümde azalma olduğu ve bronşiyolitli hastaların solunum paterninin, düşük akciğer kompliyansının eşlik ettiği hiyalen membran hastalığı olan bebeklerinkiyle benzer olduğunu ve ekspiratuvar direncin, inspiratuvar dirençten daima yüksek olduğunu göstermiştir (44).

Akciğer mekanizmasındaki düzensizlik, gaz değişiminde anormallikle sonuçlanır. Bronşiyolitlerde en yaygın görülen kan gazı anormalliği hipoksemidir. Hipoksemi nispeten normal perfüzyonu olan alanlarda ventilasyon bozukluğu ve dolayısıyla ventilasyon/perfüzyon (V/Q) oranındaki bozukluk sonucu meydana gelir. Karbondioksit retansiyonu sık değildir, sadece ağır hastalığı olanlarda görülebilir, PaCO₂'nin 60 mm/hg'nin üzerinde olması ağır bronşiyolit için sınıflama kriteridir ve solunum desteği gerektirir (45,46).

RSV enfeksiyonları 7-21 gün içerisinde düzelleme gösterir, hastaneye yatırılan hastalarda hastanede kalınan gün sayısı 3-7 gün arasında değişmektedir. Akciğer grafisindeki bulgular, akciğerin birçok bölgesinde interstisyel infiltrasyon ve hiperinflasyondur. Atektazik bölgelerde konsolidasyon, özellikle küçük bebeklerde, %20-25 oranında gösterilmiştir. Konsolidasyon bölgesi de özellikle, sağ akciğer üst ve orta lobunda subsegmental olarak görülmüştür (47-49).

KLİNİK

RSV'e bağlı alt solunum yolu enfeksiyonlarının prognozu genellikle hastanın yaşına, sağlık durumuna ve hastalığın primer ya da sekonder olmasına göre değişkenlik göstermektedir. İnfantlar ve küçük çocuklar genellikle primer enfeksiyonları alt solunum yolu enfeksiyonu olarak geçirirler. Büyük çocuklar ve yetişkinlerde RSV enfeksiyonu genellikle üst solunum yolu enfeksiyonu şeklinde ortaya çıksa da krup veya alt solunum yolu enfeksiyonları nadir olarak gelişebilir. İmmün yetmezliği olan hastalarda tipik olarak alt solunum yolu enfeksiyonu oluşmaktadır (50,51).

Hastalar 3-6 günlük prodromal (ateş <38,3 derece, nazal konjesyon, hafif öksürük) dönemin ardından hırıltı, solunum sıkıntısı, hafif retraksiyon ve takipne ile başvurabilirler. Bronşiyolit nedeni olan diğer virüsler ile karşılaştırıldığında, RSV enfeksiyonunda ateş genellikle subfebril seyrederken, adenovirüse bağlı bronşiyolitlerde daha yüksek derecelerde ateş izlenmektedir (55).

Hastalar değerlendirilirken özellikle;

- Hastanın beslenme ve hidrasyon durumu (idrar çıkışı, cilt turgur tonusu gibi)

- Respiratuvar distres semptomları (takipne, burun kanadı solunumu, retraksiyon)
- Siyanoz, oksijen satürasyonu
- Huzursuzluk ve letarji varlığı (hipoksemi ve solunum yetmezliğini gösterebilir.)
- Apne öyküsü özellikle dikkate alınmalıdır (56).

RSV bronşiyolitlerinde fizik muayenede takipne, hafif-orta interkostal ve subkostal retraksiyon, ekspiratuvar ronküs tipiktir. Diğer oskültasyon bulguları kaba veya ince raller ve ekspiryumda uzama şeklindedir. Göğüs anteroposterior çapında artış ve perküsyonla hipersonar ses duyulabilir. Pulse-oksimetre ile ölçümde çoğu hastanın oksijen satürasyonu %95'in altındadır. Ayrıca konjonktivit, otit ve farenjit bulguları da saptanabilir. Orta kulak iltihabında etken daha çok RSV enfeksiyonunu izleyen veya RSV ile eş zamanlı oluşan bir bakteri enfeksiyonudur (56).

Komplikasyonlar

1. Apne: Pnömoni ya da bronşiyolit nedeniyle hastaneye yatırılan bebeklerin yaklaşık olarak %20'sinde apne bildirilmiştir. Apne gelişmesindeki en önemli risk faktörleri arasında, 32 gestasyonel haftasından erken doğan prematürelere, daha önceden prematürelliğe bağlı apne hikayesi olan hastalar ve yaşamın ilk 3-4 haftasında bulunan yenidoğanlar sayılabilir. RSV'de görülen apne nonobstrüktif tipte olup, daha sonra gelişebilecek apne epizodları için risk oluşturmaz. RSV'ye bağlı alt solunum yolu enfeksiyonu olan küçük bebekler aynı zamanda aspirasyon yönünden artmış risk altındadırlar. Genellikle bu hastaların kan gazında hipoksemi vardır. Çoğu hastada solunum desteği de gerekmektedir (53).

2. Alt solunum yolu hastalıkları: RSV ağır alt solunum yolu enfeksiyonlarına neden olabilir. Hastalar bronşiyolit, bronkospazm, pnömoni ve akut solunum yetmezliği klinikleri ile başvurabilirler. Primer RSV enfeksiyonları çoğunlukla alt solunum yolu enfeksiyonu yaparken, sekonder enfeksiyonda oran %50 civarındadır. Üçüncü enfeksiyondan sonra enfeksiyon ağırlığı belirgin olarak azalır (51). Özellikle bir yaş altı

çocuklarda hastanede uzun süre kalış ile ilişkili olarak gelişen hastane kaynaklı RSV enfeksiyonu ciddi hastalık tablosu oluşturur (57). Weezing ve nefes darlığı, komorbid durumu olan veya hiperreaktif hava yoluna sahip olan büyük çocuk ve yetişkinlerde enfeksiyona bağlı ortaya çıkabilir (58).

3. Uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) salınımı sendromu: Tüm alt solunum yolu enfeksiyonları gibi RSV bronşiyolitleri de uygunsuz ADH sendromu ile seyredebilir. Hiponatremi ile sonuçlanır. Hiponatremi hipotonik intravenöz (İ.V.) mayi verilmesine ve ağır hastalığa bağlı da gelişebilir (56).

4. Komorbid bakteriyel enfeksiyon: Çeşitli çalışmalarda febril RSV bronşiyoliti olan infantlarda bakteriyemi ve bakteriyel enfeksiyon riskinde artış olduğu ortaya konulmuştur. Bakteriyemi veya menenjit riski %1'den daha düşüktür. Üriner enfeksiyonla birliktelik riski ise %1-5 arasındadır (59).

5. Pulmoner sekel: RSV enfeksiyonları genellikle kendini sınırlayan enfeksiyonlar olup uzun dönemde pulmoner sekel insidansı düşüktür ancak bazı hastalarda RSV enfeksiyonu ile ilişkili tekrarlayan hırıltı atakları olabilir. Tekrarlayan hırıltı ataklarının gelişiminde atopik bünyeye sahip ve hiperreaktif havayolu olan çocuklar risk altındadır (60). 15 çalışmanın birleştirildiği bir metaanaliz çalışmada 82.008 infantın verileri RSV enfeksiyonunun uzun dönem sonuçları açısından incelenmiştir. Buna göre 3 yaşından önce RSV bronşiyoliti tanısıyla hastaneye yatırılan çocukların ileriki yaşamlarında astım riskleri artmaktadır. 5 yaş verilerinde %22 oranında tekrarlayan hırıltı atakları gelişmektedir, 13 yaşında ise astım oranları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (60). Sağlıklı prematüre infantlarda palivizumab ile profilaksi uygulaması hırıltı ataklarını sayısal ve nitelik olarak azaltmaktadır (61). RSV enfeksiyonu ve sonrasında gelişen bronşiyal hiperreaktivite arasındaki ilişkinin patogenezi açık değildir. Fakat çalışmalar neticesinde araştırmacılar, her ikisinde de benzer immün yanıt mekanizmaları olduğu üzerinde odaklanmışlardır. Çalışmalarda ayrıca, RSV enfeksiyonunun in vivo ve in vitro olarak transkripsiyon faktörlerini aktive ettiği ve bunun neticesinde IL-1 beta, IL-6, IL-10, IL-11 gibi proinflamatuvar sitokinlerin ve IL-8, RANTES, makrofaj inflamatuvar protein 1 alfa gibi kemokinlerin salındığı gösterilmiştir. Reaktif hava yolu hastalığı ile RSV enfeksiyonu arasındaki bağın bu inflamatuvar sitokinlerle ilişkili olduğu

gösterilmiştir. Sitokinler, B lenfositleri IgE üretimi için uyarmakta, ayrıca eozinofiller, monositler ve T lenfositleri de uyarmaktadırlar (63,64).

6. İmmün yetmezlikli hastalar: RSV bronşiyoliti/pnömonisi immün yetmezlikli hastalarda önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalarda mortalite oranları %70-100'dür. Uzun dönemli sekellerle ilgili yeterli veri bulunmamaktadır (62). İmmün yetmezlikli hastalarda enfeksiyon seyrinde santral sinir sistemi ile ilgili bozukluklar, ayrıca kardiyak yetmezlik, myokardit, aritmi gibi anormallikler ve de gövdede, yüzde belirgin olan ekzantemler nadir olarak rapor edilmiştir (65).

BAĞIŞIKLIK

RSV enfeksiyonu sonrasında gelişen antikorlar uzun süreli koruma sağlamamaktadırlar. Oluşan bağışıklık hastalığın tekrarını önlememekte, ancak çocuğun ileride hastalığı daha hafif geçirmesini sağlamaktadır. Anneden geçen antikorların bebeği hastalığa karşı tam olarak korumadığı düşünülmektedir. Ancak antikor seviyelerinin çok yüksek olduğu durumlar istisna teşkil etmektedir (66,67).

Yetişkinler RSV enfeksiyonuna karşı tam bağışıklığa sahip değildir. Büyük çocukların tümü ve yetişkinler, RSV'ye karşı nötralizan antikorlara sahiptirler. Bu yaş gruplarında geçirilen enfeksiyonlar genellikle reenfeksiyon şeklindedir (67).

Primer enfeksiyon sırasında oluşan nötralizan antikorların titresini ile reenfeksiyon geçirme oranları arasında ilişki bulunamamıştır. Bu antikorlar, kısa ömürlü oldukları için reenfeksiyona karşı koruma sağlamazlar. Reenfeksiyonlarda antikor titrelerinin daha erken dönemde artmasının yanında pik seviyeye ulaşması daha hızlıdır. RSV enfeksiyonunda lokal antikor üretimi son derece önemlidir. Çünkü virüsün yayılımı mukozalarda hücreden hücreye olmaktadır. Salgısal IgA'nın oluşumu ile solunum salgılarındaki virüs elimine edilmektedir. Her ne kadar bu özgül IgA antikor yanıtı virüsü nötralize etmese de varlığı virüsün titresindeki azalmayla uyumludur. Alt solunum yollarının RSV enfeksiyonlarına karşı korunmasında serum antikorlarının yüksek seviyeleri rol oynarken, üst solunum yollarının korunmasında ise lokal immünite etkilidir. RSV ile enfekte çocukların salgılarında özgül IgM, IgG, IgE antikorlarının varlığı

da gösterilmiştir. IgM, erken ortaya çıkıp kaybolurken, IgG daha geç oluşur. Küçük çocukların F ve G proteinlerine karşı oluşan salgısal ve serum antikor yanıtları benzerdir. Küçük bebeklerde özellikle G proteinine karşı oluşan antikor yanıtı daha düşüktür. IgA ve IgE yanıtı, F proteini ile ilişkilidir (14,19).

RSV enfeksiyonlarında oluşan IgE sınıfı antikorlarda aşırı artışın olduğu durumların hışıltılı solunum ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Alt solunum yolu enfeksiyonu ve hışıltılı solunumu olan RSV ile enfekte çocukların % 45'inde nazofaringeal sekresyonlarda RSV spesifik IgE tespit edilmiştir. Sonuç olarak, RSV'ye karşı immünitede hem humoral hem de hücrel yol birlikte dir. RSV ile enfeksiyon başlangıcında 1-3 gün içerisinde erken lokal immünite oluşur. Bu durum virüsle enfekte respiratuvar epitelin IgA ve IgM ile kaplanmasıdır. Sonraki günlerde ise nazofaringeal sekresyonlarda spesifik antikorlar görülür. Bunlar özellikle IgA sınıfındadır (19). Lokal immün yanıtla eş zamanlı olarak sistemik humoral yanıt da oluşur. RSV enfeksiyonlarının hücrel immüniteyi indüklediğine dair birçok kanıt vardır. Sitotoksik T lenfositleri aracılığıyla virüsün solunum yollarında sınırlanması, hücrel immünitesi bozuk olan çocuklar tam virüs eliminasyonunun uzun sürede olması ve de hastalığın ağır, bazen de fatal seyretmesi bunlardan bazılarıdır. Hayatın ilk ayında spesifik lenfosit transformasyonu sıklıkla saptanır. Ancak bu bulgunun, hastalığın ciddiyeti, iyileşme ve korunma ile korelasyonu gösterilememiştir (68,69).

TANI

Epidemiyolojik ve klinik özellikler dikkate alınarak RSV enfeksiyonundan şüphe edilebilir. Kış aylarında, bir yaşın altında ve tipik bronşiyolit bulguları ile başvuran çocuklarda öncelikle RSV enfeksiyonu düşünülmelidir (54).

RSV'nin ayırıcı tanısında, parainfluenza virüslerinden (özellikle tip 3), adenovirüsler ve Chlamydia trachomatis enfeksiyonları düşünülmelidir. Bazen bakteri nedenli pnömoniden ayırımı güç olabilir (3).

Bronşiyolitinin ayırıcı tanısında, yabancı cisim aspirasyonu, akut astım atağı, anafaksi, krup, bakteriyel bronkopnömoni, salisilat zehirlenmesi, bronkopulmoner displazi, konjenital kalp ve akciğer hastalıkları, kistik fibrozis, kardiyak yetmezlik, H tipi

trakeoözofageal fistül, primer silyer diskinezi, gastroözofageal reflü, trakeomalazi, bronkomalazi, vasküler ringler yer almaktadır (3,70).

Laboratuvar tanısı:

RSV enfeksiyonlarının laboratuvar tanısı solunum yolundaki sekresyonların analizi ile konulur. Sağlıklı çocuklarda nazal yıkama suyunun hücre kültürüne ekilmesi ile konulan tanı altın standarttır, fakat nazal yıkama yapılamıyorsa nazofaringeal veya boğazdan alınan sürüntü de kullanılabilir (71). Mekanik ventilatörde takip edilen veya bronkoskopi yapılan hastalarda örnek için trakeal aspirat ve bronkoalveoler lavaj sıvısı da kullanılabilir. İmmün yetmezliği olan erişkin hastalarda balgam analizi yapılabilir (72).

Hücre kültürü: RSV enfeksiyonu için standart tanı yöntemi virüsün HEp-2 hücre kültüründe üretilip izole edilmesidir. Tipik plak ve sinsisyum oluşumunun görülmesi ve kültürden hazırlanan preparatın immünfloresan yöntemle incelenmesi tanı koydurucudur; ancak kullanımı pratik değildir; RSV oldukça hassas olup transport ve kültür ortamında hızla etkisizleşir, yavaş ürediğinden bu süre 5 günü aşabilir (73). Virüsün labilitesinden dolayı örnek alınır alınmaz ya da büyük ısı değişikliğine maruz kalmadan hücre kültürüne ekim yapılmalıdır. Farklı RSV suşları hücre kültüründe farklı hızlarda ürer. Hücre kültürünce sitopatik etki ortalama 7 günde gözlenir. Üst solunum yolundan virüsün izolasyonu yeni enfeksiyonu gösterir, çünkü atılım hastalık başladıktan en çok 10-14 gün sonrasına kadar devam etmektedir (73).

Antijen Tayini: Antijen tayini için sensitivitesi % 75-94 arasında olan immünofloresan testi (IF) ve enzim immünoassay (EIA) testi kullanılmaktadır. Günümüzde ELISA yöntemiyle nazofarengal sekresyonda RSV antijeni bakılması en fazla kullanılan, çabuk sonuç veren ve güvenilir bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Yöntem virüsün çoğaltılmasına dayanmadığından transportu ve işlemi virüs izolasyonu kadar sorun değildir. Standart hücre kültürlerinde üremeyen virüslerin antijenleri bile viral antijen tayini yöntemi ile saptanabilmektedir. Yapılan bir çalışmada direkt immünofloresan yöntemiyle RSV antijen saptanmasının kültüre kıyasla sensitivitesi %91, spesifitesi

%96 olarak saptanmıştır ve test 20 dakikada sonuçlanmıştır. Bu testlerin tek dezavantajı sadece RSV'nin tespit edilebilmesidir, kültürle ise eğer varsa diğer virüslerde üretilebilir. Monoklonal antikorların bakılabilmesi ile çoğu viral antijen tespit eden yöntemler özgül sonuçlar vermektedir, bu da pozitif sonuç için yüksek prediktif değer anlamına gelir (74-76).

Nükleik Asidin Gösterilmesi: Nükleik asidin gösterilmesi yöntemine artık rutin tanıda başvurulmamaktadır. Respiratuvar örneklerden nükleik asidin gösterilmesine dayanan moleküler yöntemlerin duyarlılığı ancak uygun reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) yönteminin seçilmesine bağlıdır (74-76)

Serolojik Tanı: Akut ve konvelesan dönemdeki antikor artışına dayanan bu test uzun zaman aldığından çok kullanışlı değildir. Serokonversiyon iki hafta içinde oluşmamakta, hatta 4-6. haftalara kadar da gecikebilmektedir. Ayrıca küçük çocuklarda RSV IgM antikor oluşumu yetersizdir.

Sonuç olarak RSV ile gelişen infeksiyonun tanısında respiratuvar örneklerdeki antijen tayini ve kültür tercih edilen yöntemlerdir. Antijen tayin eden yöntemlerle negatif sonuç elde edildiğinde, kültür yöntemi tercih edilen yöntem olmalıdır (74-76).

TEDAVİ

RSV mevsimsel salgınlar şeklinde infant ve küçük çocuklar arasında oluşan alt solunum yolu infeksiyonlarının en önemli nedenidir. Daha büyük çocukların ve yetişkinlerin infeksiyonu genellikle soğuk algınlığı ve üst solunum yolu infeksiyonu şeklinde olup hafif karakterlidir (3).

Üst solunum yolu enfeksiyonu tedavisi: RSV'ün neden olduğu üst solunum yolları infeksiyonları soğuk algınlığı, farenjit, akut otitis media, larenjit ve laringotrakeobronşit şeklindedir (80).

RSV kaynaklı üst solunum yolları infeksiyonlarının en etkili tedavisi eğitimidir. Anne babalar, infeksiyonun doğal seyri ve beklenen süresi yönünden bilgilendirilmelidir. Bir hekim tarafından tekrar değerlendirilmesini gerektiren bulgu ve

semptomlar ile ilgili olarak uyarılmalıdır. Aileler ayrıca virüsün bulaşmasını sınırlayan yöntemler (el yıkama gibi) hakkında da eğitilmelidir (81). Çocuklardaki soğuk algınlığı tedavisinde antibiyotiklerin, antiviral ve antiinflamatuvar ajanların rolü yoktur. Sekonder bakteriyel bir komplikasyon geliştiği zaman antibiyotik kullanımı gündeme gelmektedir. Nazofarenjit tablosunda çocuklara semptomatik tedavi uygulanmaktadır. İstirahat, oda havasının nemlendirilmesi ve yeterince sıvı alımı önerilmelidir. Ağrı, ateş ve huzursuzluk şikayetleri için 1-2 gün süre ile antipiretik ve analjezikler verilebilir. Burun tıkanıklığının giderilmesi açısından izotonik tuzlu su damlaları ya da büyük çocuklarda 3-5 günden fazla olmamak şartı ile efedrin içeren topikal dekonjestanlar kullanılabilir (82).

Alt solunum yolu infeksiyonlarında tedavi: Bronşiyolit tedavisinde takip ve hastalığın doğru tanısının konulması oldukça önemlidir. Destekleyici, spesifik ve profilaktik tedavi şekilleri vardır.

Destekleyici tedavi: Hidrasyon, hastaneye yatırma, monitorizasyon ve gerektiğinde solunum desteğini içerir. Hasta yüksek infektiviteden dolayı izole edilmelidir. Uygun sıvı ve beslenme desteği sağlanmalıdır. Bronşiyolitli süt çocuğu iyi beslenememe, takipne, ateş ve öksürüğe bağlı kusma gibi nedenlerden dolayı dehidratasyona meyillidir. İntravenöz sıvı tedavisi sıklıkla gereklidir. Özellikle ağır bronşiyoliti olan çocuklarda aspirasyon riski açısından beslenme kesilebilir. Az ve sık beslenme, nazogastrik veya orogastrik sonda ile beslenme de diğer seçeneklerdendir (83).

Süt çocukluğunda bronşiyolit antidiüretik hormon (ADH) sekresyonundaki artışa, sekonder hiperaldosteronizm ve hiperreninemiye neden olabilir, bu da vücutta su tutulumu ile sonuçlanır. ADH sekresyonunda ve plazma renin aktivitesindeki bu artış, büyük olasılıkla intratorasik reseptörlerin hipovolemiyi algılamasına bağlı bir yanıt olarak gelişmiştir. Bu yüzden plazma ve idrar osmolaliteleri arasındaki ilişki ve vücut ağırlığı yakından izlenmelidir. Aşırı mayi desteğinden kaçınılmalıdır (84).

Ağır bronşiyolitli süt çocuklarının kliniği aniden bozulabilmektedir. Hastaneye yatırılan hastalar kalp hızı, solunum ve oksijenizasyon açısından monitorize edilmelidir. Nazal kanül veya maske ile oksijen desteği verilerek hastanın oksijen satürasyonu %90-

92'den yüksek tutulmalıdır. Kan gazı takiplerinde $PCO_2 > 55$ mm/Hg olan ve hipoksemisi bulunan veya apnesi olan hastalarda mekanik ventilasyon düşünülmelidir. CPAP ve helyum oksit ile ventilasyon da diğer solunum desteği seçenekleridir. Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO), maksimal ventilatör desteğine rağmen durumu bozulan RSV bronşiyolitli süt çocuklarının az bir kısmında başarı ile uygulanmaya başlanmıştır (85).

Soğuk buhar tedavisi iritan etki yaptığından refleks bronkokonstrüksiyona yol açar ve tercih edilmez. Hastaların vücut ısısı takip edilmeli, oda ısısı 21-22 derece arasında tutulmalı ve oda havası nemlendirilmelidir (85).

Spesifik Tedavi: Viral alt solunum enfeksiyonlarında antibiyotik tedavisinin yeri yoktur, ancak 1-4 aylık bebeklerde, interstisyel pnömoniler klamidya enfeksiyonuna bağlı olabileceğinden eritromisin veya azitromisin tedavisinin önerildiği protokoller mevcuttur. İnterstisyel pnömonisi olan daha büyük çocuklarda konsolidasyon mevcutsa veya çocuk kritik düzeyde hastaysa antibiyotikler önerilebilir. (88). Nebülize olarak verilen hipertonic salin tedavisi küçük havayollarındaki ödemi azalttığı ve mukus sekresyonunun atılımını kolaylaştırdığı için önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda hastaneye yatış süresini kısalttığına dair veriler mevcuttur (89).

İnhale veya intravenöz salbutamol hışıltısı olan hastalarda tek doz denenebilmektedir, hasta fayda görüyorsa ihtiyaç halinde tekrarlanabilir. İnhale epinefrinin rutin kullanımı önerilmemektedir. Ancak kısa süreli olumlu etkilerinden dolayı, acil servise başvuran veya yatırılan orta-ağır bronşiyolitli vakalarda inhale salbutamol tedavisine alternatif olarak denenebilmektedir (87,88).

Steroidlerin rutin kullanımı önerilmemekte, ancak ağır bronşiyolit durumlarında sistemik steroid 1 mg/kg/gün, tek doz, bir kaç gün verilebilmektedir. Astım şüphesi olan, tekrarlayıcı ve sık bronşiyolit geçiren, atopisi ve atopi yönünden pozitif aile öyküsü olanlar hastalarda steroid orta şiddetteki bronşiyolitlerde uygulanılabilmektedir (29,88).

Son öneriler kalp hastalığı olan, bronkopulmoner displazi ve immün yetersizlik tanısıyla izlenen çocuklarda ve ağır derecedeki hastalarda ribavirin tedavisi verilmesi yönündedir. Ribavirin (1-beta-D-ribofuranosyl-1, 2, 4-triazole 3-carboxamide) guanosini

andıran sentetik bir nükleozid analogudur. Geniş antiviral etkiye sahiptir ve mRNA ekspresyonuna etki eder (86).

Ribavirin yalnızca inhalasyonla kullanılmaktadır. Ribavirin tedavisi 3-7 gün boyunca ve günde 12-18 saat süreyle uygulanmaktadır. Ribavirin viral replikasyonu inhibe ettiğinden virüsün çoğalmasını azaltır, enfeksiyona neden olabilecek diğer solunumsal virüsleri de inhibe eder.

Ayrıca ribavirinin solunumsal sekresyonlarda RSV spesifik Ig E yanıtında olumlu değişiklikler yarattığı bildirilmiştir. Ribavirinin toksik etkisi bildirilmemiştir fakat çevredeki hamile sağlık personeli için teratojeniktir (86). Uygulanmasındaki zorluklar ve çok pahalı oluşu ribavirinin kullanımını kısıtlamıştır. 'Cochrane Library' de 2003 yılında yapılmış bir metaanalizde ribavirinin RSV bronşiyolitinde kullanılmasını destekleyecek yeterli kanıt olmadığı gösterilmektedir. 'American Academy of Pediatrics ' ribavirin tedavisini mortalitesi yüksek olabilecek vakalarda denemesini önermiştir (88).

Deneysel Tedavi: Pnömoni ve RSV enfeksiyonu bulunan bağışıklığı ağır düzeyde suprese hastalarda tedavi amacıyla yüksek nötralize edici antikor düzeyi bulunan plazmadan hazırlanan intravenöz immünglobulin (RSV-IVIG) ve insan monoklonal antikorları (palivizumab) kullanılabilir. Etkinliğine karşı belirgin kanıtlar olmasa da, bu tedavinin başka şekilde prognozun kötü olacağı durumlarda rasyonel bir yaklaşım olabileceği düşünülmektedir (29).

PROGNOZ

Alt solunum yolu enfeksiyonu ile hastaneye yatırılan bebeklerde mortalite oranı yaklaşık olarak %2'dir. Neredeyse tüm ölümler küçük prematüre bebeklerde ve ya altta yatan nöromuskuler, pulmoner, kardiyovasküler veya immünolojik hastalıkları olanlarda görülmektedir.

Astımı olan birçok çocuğun anamnezinde bebeklik döneminde bronşiyolit geçirme öyküsü vardır. Bebeklikte tipik RSV bronşiyoliti geçiren çocukların %33-50'sinde tekrarlayan hırıltı atakları vardır. Bir yaşından büyük bronşiyolitli çocuklarda bu ataklar virüsler tarafından tetiklenmiş olsa da, hırıltı ataklarının tekrarlama ve çocuğun astım tanısı alma ihtimali bulunmaktadır (29).

PROFLAKSİ

Hastane içerisinde en önemli koruyucu yöntem yayılmanın durdurulmasıdır. RSV mevsiminde yüksek riskli bebekler solunum yolu belirtileri olanlardan ayrılmalıdır. El yıkamaya, maske ve eldiven gibi koruyucu önlemlere dikkat edilmelidir.

Pasif İmmünoproflaksi: Yüksek riskli infantları RSV'e bağlı ağır komplikasyonlardan korumak için RSV'e karşı monoklonal bir antikor olan palivizumab (15 mg/kg, i.m.) veya yüksek titreli intravenöz immünglobulin (RSV-IVIG, 750 mg/kg) önerilir. İmmünoproflaksin yüksek riskli infantlarda RSV enfeksiyonunun şiddeti ve sıklığında, hastanede kalış sürelerinde azalma oluşturduğu gösterilmiştir. Palivizumab veya RSV-IVIG ekim ayından mayıs ayına kadar her ay uygulanmaktadır. Genellikle koruma amaçlı palivizumab tercih edilmektedir. Bunun nedeni intramuskuler yolla uygulanması ve canlı aşularla reaksiyon oluşturmamasıdır (29). Aslında prematürelde ikincil aktif kronik akciğer hastalığı olan prematürel dışındaki diğer prematürelere rutin palivizumab profilaksisinin uygulama önerisiyle ilgili olarak etkinlik, güvenilirlik ve maliyet-etkinlik çalışmaları dikkate değer biçimde tartışmalı sonuçlar göstermektedir. Randomize ve kontrollü olan tek çalışma; palivizumabın prematürelde güvenli ve etkili olduğunu göstermiştir (90). RSV enfeksiyonu açısından yüksek riskli olan ve proflaksi alması gereken hasta grupları;

- 1- RSV sezonu başlangıcından önceki son 6 ay içinde kronik akciğer hastalığı için medikal tedavi (ek oksijen, bronkodilatör, diüretik veya kortikosteroid) gereksinimi olan 2 yaşın altındaki çocuklar,
- 2- 28. gebelik haftasında veya daha erken doğmuş olan, RSV sezonu başlangıcında 1 yaştan küçük olan kronik akciğer hastalığı tanılı veya tanısız tüm bebekler,
- 3- RSV sezonu başlangıcında 1 yaştan küçük; siyanotik doğuştan kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği tedavisi gerektiren asiyanotik doğuştan kalp hastalığı olan, opere edildiği halde rezidü hemodinamik bozukluk nedeniyle konjestif kalp yetersizliği tedavisi almaya devam eden, önemli pulmoner hipertansiyonlu bebekler

(sistemik basıncın %50'sinden fazlası) ve hemodinamik bozukluk nedeniyle tedavi alması gereken kardiyomiyopati bebektir (80).

RSV için çalışmalar devam etmekle birlikte uygun aşı bulunamamıştır (29).

GEREÇ VE YÖNTEM

HASTA GRUBU:

Mayıs 2010 ve Mayıs 2013 tarihleri arasında Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne viral alt solunum yolu enfeksiyonu tablosuyla başvuran, ayaktan veya serviste yatılı olarak takip edilen ve viral kaynaklı alt solunum yolu enfeksiyonu düşünüldüğü için immünokromotografik yöntemle RSV antijen taraması testi yapılan, 1-24 ay arasındaki, 193 hasta çalışmaya alınmıştır.

Eşlik eden ciddi hastalığı bulunanlar (sepsis, menenjit vb.), ciddi nörolojik ve metabolik bozukluğu olan, daha önceden bilinen immün yetersizliği olan hastalar, klinik ve laboratuvar bulguları primer bakteriyel enfeksiyonu destekleyen ve bir aydan küçük, 24 aydan büyük olan hastalar çalışmaya dahil edilmemişlerdir.

HASTALARLA İLGİLİ VERİLERİN TOPLANMASI:

Çalışmaya alınma kriterlerine uyan hastaların bilgisayar ve dosya üzerinden kayıtlı bilgilerine başvuruldu. Eksik olan bilgiler aileyle telefon görüşmesi yapılarak tamamlandı. Çalışma grubundaki hastaların anamnezleri ayrıntılı olarak incelendi. Anamnez bilgileri olarak yaş, cinsiyet, başvuru anındaki şikayetleri, şikayetlerinin başlangıç süresi, kardeş sayıları, kreşe veya okula giden kardeş varlığı, çocuğun ek hastalığının olup olmadığı, sigara maruziyeti, apne öyküsü, prematürite varlığı, hastaların doğdukları aylar belirlendi. Yine hastaların klinik seyirleri incelenerek hastaneye yatış durumu, oksijen gereksinimi, antibiyotik kullanım gereksinimi ve diğer tedavi seçenekleri tez çalışma formuna kaydedildi. Viral alt solunum yolu enfeksiyonunu takiben en az altı aylık verileri izlenebilen hastalar tekrarlayan hırıltı atakları yönünden incelendi. Olguların fizik muayene bulguları (solunum sayısı, retraksiyon varlığı, satürasyon düşüklüğü...) çalışma formuna işlendi. Tam kan sayımı parametreleri, rutin biyokimyasal değerler (Sodyum (Na), kan şekeri, C-reaktif protein (CRP), aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) değerleri), idrar

dansiteleri ve ön-arka akciğer grafilerinde infiltrasyon varlığı kaydedildi. Kayıtları incelenen hastaların tamamından aynı yöntemle alınan örneklerden (boğaz kültürü için kullanılan swab çubuğu ile nazofaringeal sürüntü alınması) hızlı immunokromatografik test ile hastanemiz laboratuvarında RSV antijeni taranmıştır. Test sonuçları çalışma formuna kaydedilmiştir. Hastalar RSV antijeni pozitif ve negatif olanlar olarak iki gruba ayrılmışlardır.

İMMÜNOKROMATOĞRAFİK TESTİN ÇALIŞMA PRİNSİBİ:

Hızlı immunokromatografik test, nazofaringeal sürüntü ve aspirasyon örneklerinde RSV füzyon proteini antijeninin kalitatif olarak saptanmasında kullanılmaktadır. RSV test şeridi, koloidal altın partiküllerine konjuge olmuş RSV'ye özgü monoklonal antikor içerir. Ayrıca şeridin test bölgesinde de hareketsizleştirilmiş poliklonal antikorlar bulunur. Eğer nazofaringeal örneklerde RSV antijeni mevcut ise bu antijen koloidal altın partikülleriyle konjuge monoklonal antikorlar ile antijen-antikor kompleksi oluşturur. Bu antijen-antikor kompleksi test şeridi üzerinde hareketsizleştirilmiş antikora doğru hareket eder. Bu bölgede oluşan pembe-mor çizgilenme, testin pozitif olduğunu gösterir. Geriye kalan konjugat da test şeridi üzerinde kontrol bölgesi adı verilen ikinci bir antikor bölgesine doğru aynı şekilde pembe-mor çizgilenme oluşturacak şekilde hareket eder. Bu ikinci çizgilenmenin de olması testin uygun şekilde çalıştığının göstergesidir.

İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER:

Araştırmada yer alan gestasyonel hafta, oksijen saturasyonu, hemoglobin (Hb), platelet (PLT), beyaz küre (WBC), mean korpuskuler volüm (MCV) ve mean platelet volüm (MPV) gibi değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu grafiksel olarak ve Shapiro-Wilks testi ile değerlendirildi. Normal dağılım göstermediği belirlenen değişkenlere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerin gösteriminde ortanca (Çeyreklikler Arası Genişlik – ÇAG, Interquartile Range- IQR) kullanıldı. Araştırma kapsamında elde edilen cinsiyet, RSV

pozitifliği, yaş, sigara maruziyeti, anne s¼t¼ alma gibi kategorik değişkenlerin dağılımını g¼stermek amacıyla sayı (n) ve y¼zde değerleri verildi.

RSV grup değişkeni ile cinsiyet, ateş, retraksiyon, tekrarlayan hırıltı epizodları, kullanılan tedaviler, WBC, PLT vb. değişkenler için tanımlanan gruplar arasındaki farklılık, hastanede kalınan g¼n sayısı ve oksijen ihtiyacının olduğu g¼n sayısı değişkenleri ile palizumab kullanımı arasındaki farklılık Ki-kare testi ile incelendi. Apne gelişimi ve idrar dansitesi değişkenleri ile RSV grup değişkeni arasındaki farklılığı incelemek için Olabilirlik oran testi (Likelihood ratio testi) sonucu kullanıldı.

MPV ile RSV arasında anlamlı farklılık olup olmadığı Kİ kare testi ile değerlendirildi. MPV üzerine RSV varlığının etkisini değerlendirmek için Odds ratio (OR) değerleri ve OR değerleri için %95 g¼ven aralıkları (% 95 Confidence Interval- %95 CI) hesaplandı.

Hastanede kalınan g¼n, saturasyon, oksijen ihtiyacının olduğu g¼n , gestasyonel hafta değişken değerlerinin RSV gruplarında farklılık g¼sterip g¼stermediđini belirlemede Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Hemogloblin ile oksijen ihtiyacının olduğu g¼n sayısı ve saturasyon değerleri arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla Spearman Rho korelasyon katsayısı hesaplandı.

İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ve MS-Excel 2007 programları kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık d¼zeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

6. Etik komite onayı:

Çalışmamızın y¼r¼t¼lebilmesi için Turgut ¼zal ¼niversitesi Tıp Fak¼ltesi etik kurulundan onay alınmıştır. (Tarih: 23/09/2013, No: 99950669/892)

BULGULAR

Hastaların 79'u (%40.9) kız, 114'ü (%59.1) erkekti (Tablo 1). Bir yaşın altında 151 (%78.2), 1-2 yaş arasında 42 (21.8) hasta vardı. Gestasyonel hafta değeri ortancası 39.0 (ÇAG=1.0; min=28.0; mak=40.0) olarak saptandı. Prematürite öyküsü oranı %11,9 idi (n=23). Sigaraya maruz kalan 49 (%25.4) hasta vardı. Hastalarda RSV pozitifliği %44'tü ve RSV enfeksiyonu pozitifliği açısından cinsiyete göre istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($\chi^2= 0.894$; $p=0.344$). Prematüre doğum öyküsü olan hastalarda RSV pozitif 14 (%60.9), RSV negatif 9 (%39.1) hasta vardı ($\chi^2= 3.000$; $p=0.083$). RSV pozitifliği ile diğer demografik bilgiler arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$) (Tablo 1).

Tablo 1. Hastalara ait demografik bilgiler ve elde edilen demografik bilgilerin RSV pozitifliğine göre karşılaştırılması*

	Tüm hastalar n(%)	RSV		χ^2	P
		Yok n(%)	Var n(%)		
Cinsiyet					
Kız	79 (40,9)	41 (51.9)	38 (48.1)	0.894	0.344
Erkek	114 (59,1)	67 (58.8)	47 (41.2)		
Yaş					
<12 ay	151 (78,2)	81 (53.6)	70 (46.4)	1.510	0.219
12-24 ay	42 (21,8)	27 (64.3)	15 (35.7)		
Sigara maruziyeti					
Yok	144 (74,6)	79 (54.9)	65 (45.1)	0.277	0.599
Var	49 (25,4)	29 (59.2)	20 (40.8)		
Prematürite					
Yok	170 (88,1)	99 (58.2)	71 (41.8)	3.000	0.083
Var	23 (11,9)	9 (39.1)	14 (60.9)		
Kreşe giden kardeş					
Yok	106 (54,9)	56 (52.8)	50 (47.2)	0.934	0.334
Var	87 (45,1)	52 (59.8)	35 (40.2)		
Anne sütü					
Yok	43 (22,3)	27 (62.8)	16 (37.2)	1.048	0.306
Var	150 (77,7)	81 (54.0)	69 (46.0)		
Hastanede yatış					
Yok	44 (22,8)	20 (45.5)	24 (54.5)	2.552	0.110
Var	149 (77,2)	88 (59.1)	61 (40.9)		

* Yüzdeler satır yüzdesi olarak gösterilmiştir.

Hastanede kalınan gün ortancası, RSV negatif hastalarda 3.5 (ÇAG=3.0) gün iken RSV pozitif hastalarda 4.0 (ÇAG=2.0) gün olarak elde edildi (Z=1.878; p=0.060) (Tablo 2). RSV pozitif ve RSV negatif hastaların satürasyon değerleri benzerdi (Z=0.079; p=0.937). Oksijen ihtiyacının olduğu gün sayısı ve gestasyonel hafta değerleri RSV olan ve olmayan gruplar arasında farklılık göstermedi (sırasıyla, Z=1.255; p=0.209 ve Z=0.883; p=0.377). RSV olan hastaların gestasyonel hafta ortancası (39.0 ÇAG=1.0), RSV olmayan hastaların gestasyonel hafta ortancası ile aynı bulundu (39.0 ÇAG=1.0).

Tablo 2. Hastalara ait hastanede kaldığı gün sayısı, oksijen satürasyonu, oksijen ihtiyacının olduğu gün sayısı ve gestasyonel hafta değerlerinin RSV pozitifliğine göre karşılaştırılması

Değişkenler (n)	RSV		Z	P
	Yok Ortanca (ÇAG)	Var Ortanca (ÇAG)		
Hastanede kalış süresi (149)	3.5 (3.0)	4.0 (2.0)	1.878	0.060
Satürasyon (193)	90.0 (7.0)	90.0 (8.0)	0.079	0.937
Oksijen ihtiyacı olan gün sayısı (193)	1.0 (3.0)	2.0 (3.0)	1.255	0.209
Gestasyonel hafta (192)	39.0 (1.0)	39.0 (1.0)	0.883	0.377

Hastalarda ateş varlığı RSV pozitifliğine göre anlamlı farklılık göstermedi, RSV olan hastaların %37.6' sında (n=32) ateş olduğu, %62.4' ünde (n=53) ise ateş olmadığı belirlendi (Tablo 3) ($\chi^2=0.094$; p=0.759). Benzer şekilde takipne, retraksiyon ve apne varlığı dağılımı RSV olan ve olmayan hastalarda benzerdi (sırasıyla, $\chi^2=0.011$; p=0.916 ve $\chi^2 =0.002$; p=0.964). RSV olanların 45' inde (%52.9), RSV olmayanların 60'ında (%55.6) saturasyon %92 ve altında olduğu görüldü ($\chi^2=0.131$; p=0.717). RSV olan hastaların %28.2'sinde (n=24) tekrarlayan hırıltı ataklarının görüldüğü, %71.8'inde (n=61) ise görülmediği tespit edildi. RSV olmayan hastalarda ise bu oran %31,5'tu (n:34). İstatiksel olarak anlamlı bulunmadı ($\chi^2=0.238$; p=0.625).

Tablo 3. RSV pozitifliği ile ateş, retraksiyon, takipne ,apne, oksijen saturasyonu ve tekrarlayan hırıltı atakları değişkenlerinin karşılaştırılması*

	RSV		χ^2	P
	Yok n(%)	Var n(%)		
Ateş				
Yok	65 (60.2)	53 (62.4)	0.094	0.759
Var	43 (39.8)	32 (37.6)		
Retraksiyon				
Yok	50 (46.3)	40 (47.1)	0.011	0.916
Var	58 (53.7)	45 (52.9)		
Takipne				
Sınırdaki veya altında	41 (38.0)	32 (37.6)	0.002	0.964
Sınırın üstünde	67 (62.0)	53 (62.4)		
Apne				
Yok	107 (99.1)	82 (96.5)	1.616	0.204**
Var	1 (0.9)	3 (3.5)		
Saturasyon				
≤%91	60 (55.6)	45 (52.9)	0.131	0.717
>%91	48 (44.4)	40 (47.1)		
Tekrarlayan hırıltı atakları				
Yok	74 (68.5)	61 (71.8)	0.238	0.625
Var	34 (31.5)	24 (28.2)		

* Yüzdeler sütun yüzdesi olarak gösterilmiştir. / **: Olabilirlik oran testi sonucudur

RSV enfeksiyonu doğum ayına göre anlamlı farklılık göstermedi ($\chi^2=25.573$; $p=0.008$). RSV olanların %18.8' i (n=16) ocak ayında, %16.5' i (n=14) kasım ayında ve %1.2' si (n=1) ağustos ayında doğmuştu (Tablo 4).

Tablo 4. RSV enfeksiyonunun aylara göre dağılımı

	RSV		χ^2	P
	Yok n(%)	Var n(%)		
Ocak	16 (14.8)	16 (18.8)	25.573	0.008
Şubat	16 (14.8)	5 (5.9)		
Mart	10 (9.3)	4 (4.7)		
Nisan	10 (9.3)	7 (8.2)		
Mayıs	4 (3.7)	7 (8.2)		
Haziran	12 (11.1)	5 (5.9)		
Temmuz	8 (7.4)	8 (9.4)		
Ağustos	12 (11.1)	1 (1.2)		
Eylül	2 (1.8)	3 (3.5)		
Ekim	4 (3.7)	3 (3.5)		
Kasım	4 (3.7)	14 (16.5)		
Aralık	10 (9.3)	12 (14.2)		

Hastaların RSV olup olmama durumuna göre beyaz küre ve platelet sayısı normal değerden sapma oranları anlamlı farklılık göstermedi (sırasıyla, $\chi^2=0.919$; $p=0.632$, $\chi^2=1.229$; $p=0.541$) (Tablo 5). RSV negatif hastaların ortalama WBC değeri 9700 / mm³, RSV negatif hastaların ortalama beyaz küre değerleri ise 9400/ mm³ olarak saptandı. RSV olanların %45.1'inde (n=37, ortalama:43,2 U/l), RSV olmayanların %24.3'ünde (n=25, ortalama:38,2 U/l) Aspartat aminotransferaz (AST) değerleri yüksekti ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($\chi^2=8.907$; $p=0.003$). Alanin aminotransferaz (ALT) değerleri arasında ise anlamlı fark yoktu. Sodyum (Na) değerleri RSV pozitif hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktür ($\chi^2=21.379$; $p<0.001$). RSV olan hastaların % 31.7' sinin (n=26, ortalama:134,5 mg/dl), olmayanların %5,8'inin (n=6, ortalama:137,2 mg/dl) Na değeri düşüktü. RSV olmayan hastaların %12.7'sinin (n=7) idrar dansite değerleri yüksek iken, RSV olan hastaların hiç birinde idrar dansite değerleri yüksek bulunmadı ($\chi^2=7.267$; $p=0.007$) (Tablo 5). Ön-arka akciğer filminde (PAAG) infiltrasyon varlığı, CRP yüksekliği RSV enfeksiyonlarında diğer grup ile benzerdi ($p>0.05$).

Tablo 5. Hastalarda belirtilen laboratuvar değerlerinin RSV pozitifliğine göre karşılaştırılması*

	RSV		χ^2	P
	Yok n(%)	Var n(%)		
WBC				
Düşük (<5000 /mm ³)	6 (5.7)	4 (4.7)	0.919	0.632
Normal değerler (5000-10000 /mm ³)	55 (51.9)	50 (58.8)		
Yüksek (>10000 /mm ³)	45 (42.5)	31 (36.5)		
PLT				
Düşük (<150000 /mm ³)	1 (0.9)	0 (0.0)	1.229	0.541
Normal değerler (150000- 400000 /mm ³)	75 (70.8)	57 (67.1)		
Yüksek (>400000 /mm ³)	30 (28.3)	28 (32.9)		
CRP				
Normal değerler (≤8 mg/dl)	70 (66.0)	64 (75.3)	1.930	0.165
Yüksek (>8 mg/dl)	36 (34.0)	21 (24.7)		
AST				
Normal değerler(≤40 U/l)	78 (75.7)	45 (54.9)	8.907	0.003
Yüksek (>40 U/l)	25 (24.3)	37 (45.1)		
ALT				
Normal değerler(≤40 U/l)	95 (92.2)	73 (89.0)	0.563	0.453
Yüksek (>40 U/l)	8 (7.8)	9 (11.0)		
Na				
Düşük (<135 mg/dl)	6 (5.8)	26 (31.7)	21.379	<0.001
Normal değerler (≥135 mg/dl)	97 (94.2)	56 (68.3)		
Ortalama	137,2	134,5		
PAAG				
İnfiltrasyon yok	34 (34.7)	29 (36.2)	0.047	0.829
İnfiltrasyon var	64 (65.3)	51 (63.8)		
İdrar dansitesi				
Normal değerler (1005-1020)	48 (87.3)	35 (100.0)	7.267	0.007**
Yüksek (>1020)	7 (12.7)	0 (0.0)		
MPV				
Normal değerler (7,8-11,1)	86 (%81,1)	24 (28,2)	54,043	<0,001
Düşük değerler (<7,8)	20 (18,9)	61 (71,8)		

* Yüzdeler sütun yüzdesi olarak gösterilmiştir. / **: Olabilirlik oran testi sonucudur.

Tablo 6. Hastalarda belirtilen laboratuvar değerlerinin ortalama değerleri

	RSV	
	Yok	Var
WBC (/mm³)		
Ortalama \pm SD	9700 \pm 3058,0	9400 \pm 3371,2
PLT (/mm³)		
Ortalama \pm SD	353.000 \pm 120,710	370.000 \pm 126280
CRP (mg/dl)		
Ortalama \pm SD	10,4 \pm 15,5	8,7 \pm 12,3
AST (U/l)		
Ortalama \pm SD	38,2 \pm 13,8	43,2 \pm 15,3
ALT (U/l)		
Ortalama \pm SD	22,1 \pm 12,3	24 \pm 13,3
Na (mg/dl)		
Ortalama \pm SD	137,2 \pm 2,51	134,5 \pm 2,92
İdrar dansitesi		
Ortalama \pm SD	1016 \pm 5,4	1015 \pm 3,7
MPV		
Ortalama \pm SD	8,3 \pm 0,78	7,4 \pm 0,72

Ortalama platelet volüm (MPV) dūşüklüęü ile RSV arasında anlamlı bir iliřki gözlemlendi ($\chi^2=54.043$; $p<0.001$). MPV deęeri normalden yüksek olan hasta yoktu. RSV olanların %71.8' inde (n=61, ortalama 7,4), RSV olmayan hastaların ise %18.9' unda (n=20, ortalama:8,3) MPV dūřüktü (Tablo 5). RSV olanlarda MPV dūřük olma eęilimi RSV olmayan bebeklere göre daha fazla bulundu (OR= 10.929 ;%95 CI).

Hemoglobin (Hb) dūřüklüęü ile satürasyon ve oksijen ihtiyacının olduğu gün değişkenleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı belirlendi (sırasıyla, $p=0.507$ ve $p=0.590$). Hastaların MCV ortancası 80.0 (ÇAG=9.0), MCHC ortancası 34.1 (ÇAG=1.3) ve RDW ortancası 14.4 (ÇAG=2.1) olarak tespit edildi. RSV pozitif olan hastalarda MCV ortancası 82.0 (ÇAG=13.5), RSV olmayan hastalarda 79.0 (ÇAG=6.5) bulundu(Tablo 7). RSV pozitif olan hastalarda MCV ve MCHC değerlerinin RSV negatif olan hastalarda elde edilen değerlerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu tespit edildi (sırasıyla, $Z=2.928$; $p=0.003$ ve $Z=3.012$; $p=0.003$). RDW ortancası RSV olan ve olmayan hastalarda benzer bulundu ($Z=1.090$; $p=0.276$).

Tablo 7. Hastalara ait MCV, MCHC ve RDW değerlerinin RSV pozitifliğine göre karşılaştırılması

Değişkenler (n=191)	RSV		Z	P
	Yok Ortanca (ÇAG)	Var Ortanca (ÇAG)		
MCV	79.0 (6.5)	82.0 (13.5)	2.928	0.003
MCHC	34.0 (1.1)	34.4 (1.0)	3.012	0.003
RDW	14.1 (2.4)	14.5 (1.5)	1.090	0.276

RSV olanların %62.4'ünde, RSV olmayanların ise %72.2'inde antibiyotik kullanılmıştı ($\chi^2 = 2.125$; $p=0.145$). RSV olup olmamasına göre sistemik steroid ve inhaler beta agonist tedavisi dağılımı hastalarda anlamlı farklılık göstermedi (sırasıyla, $\chi^2=0.023$; $p=0.880$ ve $\chi^2=0.338$; $p=0.561$) (Tablo 8). Benzer şekilde; inhaler hipertonic sodyum klorür, rasemik epiferin ve İ.V. mayi uygulamalarının RSV pozitifliğine göre anlamlı farklılık göstermediği belirlendi ($p>0.05$).

RSV negatif hastalarda inhaler steroid kullanım oranı RSV pozitif hastalara göre daha yüksek saptandı. RSV pozitif hastalarda bu oran %71,8 (n=61), RSV negatif hastalarda %84,3 (n=91) olarak belirlendi ($\chi^2=4,438$; $p=0.035$). RSV'ye bağlı bronşiyolit geçiren 4, diğer etkenlere bağlı bronşiyolit geçiren 3 hastaya kalp yetersizliği nedeniyle dijitalizasyon uygulanmıştır.

Tablo 8. RSV pozitifliği ve negatifliğine göre tedavi uygulamalarının dağılımı*

	RSV		χ^2	P
	Yok n(%)	Var n(%)		
Antibiyotik				
Yok	30 (27.8)	32 (37.6)	2.125	0.145
Var	78 (72.2)	53 (62.4)		
Sistemik Steroid				
Yok	52 (48.1)	40 (47.1)	0.023	0.880
Var	56 (51.9)	45 (52.9)		
İnhaler Steroid				
Yok	17 (15.7)	24 (28.2)	4.438	0.035
Var	91 (84.3)	61 (71.8)		
İnhaler Beta agonist				
Yok	13 (12.0)	8 (9.4)	0.338	0.561
Var	95 (88.0)	77 (90.6)		
İnhaler hipertonic soydum klorür				
Yok	101 (93.5)	80 (94.1)	0.029	0.864
Var	7 (6.5)	5 (5.9)		
İnhaler adrenalin				
Yok	97 (89.8)	75 (88.2)	0.122	0.726
Var	11 (10.2)	10 (11.8)		
İV Mayi				
Yok	34 (31.5)	29 (34.1)	0.150	0.698
Var	74 (68.5)	56 (65.9)		

* Yüzdeler sütun yüzdesi olarak gösterilmiştir.

Prematüritesi olan hastalarda, palivizumab alıp hastanede kaldığı gün sayısı bilinen 3 (%17.6), oksijen ihtiyacının olduğu gün sayısı bilinen 5 (%21.7) hasta vardı. Prematüresi olan hastalarda, palivizumab kullanımında hastanede kaldığı gün sayısı ve oksijen ihtiyacının olduğu gün sayısı değişken ortancaları anlamlı farklılık göstermedi (sırasıyla, Z=0.064; p=0.953 ve Z=0.304; p=0.801). Palivizumab kullanılmasının hastaların

hastanede kaldığı gün sayısı ve oksijen ihtiyacının olduğu gün sayısı üzerinde etkili bulunmadı (Tablo 9).

Tablo 9. Prematüresi olan (n=23) hastaların hastanede kaldığı gün sayıları ve oksijen ihtiyacının olduğu gün sayılarının palivizumab kullanımına göre karşılaştırılması

Değişkenler	Palivizumab kullanımı		Z	P
	Yok Ortanca (ÇAG)	Var Ortanca (ÇAG)		
Hastanede kalış günü (n=17)	4.5 (5.0)	5.0 (-)	0.064	0.953
Oksijen ihtiyacının olduğu gün sayısı (n=24)	2.0 (4.0)	1.0 (6.0)	0.304	0.801
Hastanede yatış	4 (22,2) 14 (77,8)	2 (40,0) 3(60,0)	*	*

**Denek sayısı yetersiz olduğundan test sonucu verilemedi.*

Prematüresi olan hastalarda, palivizumab kullanılan hastaların %60.0'ı, kullanılmayan hastaların %77.8' i hastanede yattığı belirlendi (Tablo 9). Ancak eldeki hasta sayıları istatistiksel olarak farklılık olup olmadığını söyleyebilmek için yetersiz kabul edildi.

TARTIŞMA

Akut bronşiyolit çocukluk çağında sık görülen bir alt solunum yolu enfeksiyonu tablosudur. Erkek cinsiyetin RSV nedeniyle ya da diğer etyolojik nedenlerle bronşiyolit olma oranı daha yüksektir (77,78). Çalışmamızın sonucunda erkek bebeklerin kız bebeklere göre daha yüksek oranda bronşiyolit olduğu gözlemlenmiştir. Erkek/kız oranı 1,3/1'dir. Erkek bebeklerin hava yollarının kız bebeklere göre daha dar olduğu ve alt solunum yolu enfeksiyonu ile oluşan bronş enflamasyonu sonucunda ortaya çıkan hava yolu obstrüksiyonuna erkek bebeklerin daha duyarlı olduğu bilinmektedir (77-79). Lamarao ve arkadaşlarının 1050 bronşiyolitli infant üzerinde yaptığı bir çalışmada erkek cinsiyetin %55,6'lık oranla daha sık bronşiyolit olduğu saptanmıştır (91). Biz de çalışmamızda bu bilgilerle uyumlu veriler elde ettik.

Lamarao ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada RSV bronşiyolitinin %63,1 bir yaş altı infantlarda olduğu saptanmıştır (91). Xiao ve arkadaşlarının 1165 viral bronşiyolit düşünülen infant üzerinde yaptıkları çalışmada hastaların genellikle 6 ay- 1 yaş arası çocuklar olduğu saptanmıştır (92). Papenburg ve arkadaşlarının İngiltere'de 1000 tane 3 yaş altı çocukta yürüttüğü bir çalışmada RSV enfeksiyonunun 0-5 aylık infantlarda daha sık saptandığı ve daha ağır seyrettiği bulunmuştur (93). Bizim çalışmamızda RSV'ye bağlı ve diğer viral kaynaklı alt solunum yolu enfeksiyonlarının bir yaş altı bebeklerde 12-24 aylık bebeklere oranla daha sık olduğu bulunmuştur. Bu sonuç literatürdeki diğer çalışmalarla benzerdir (91-93).

Lamarao ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ayrıca nazofaringeal aspirat ile hastaların %24'ünde RSV antijeni saptanmıştır (91). Xiao ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmada ise RSV antijeni pozitiflik oranı %27 olarak bulunmuş, RSV'den sonra 2. en sık viral etyolojik faktörün ise %17'lik oranla human rhinovirus olduğu saptanmıştır (92). Papenburg ve arkadaşlarının çalışmasında ise bronşiyolit en sık nedeninin RSV olduğu, ikinci sırada human metapnömovirus (hMPV) olduğu belirtilmiştir (93). Bizim hasta grubumuzda RSV antijeni %44 hastada pozitif olarak bulunmuştur. Hasta grubumuzdaki bu farkın RSV enfeksiyonu geçirme şüphesi yüksek olan hastalardan bu tetkikin istenmesine bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca çalışma grubumuzdaki

hastaların hastaneye yatış oranları % 77,2'dir, yani çalışma grubu genellikle hastaneye yatırılması gerekecek kadar ağır bronşiyolit geçiren infantlardan oluşmaktadır.

Bu üç çalışmanın verileriyle bizim çalışmamız kıyaslandığında yaş ve cinsiyetin benzer olduğu ancak bizim çalışmamızın yürütüldüğü hasta grubunda RSV pozitifliğinin daha sık olduğu ortaya çıkmıştır.

RSV enfeksiyonunun insidansının pik yaptığı ayların özellikle ılıman iklimlerde kasım ve mart ayları arasında olduğu bilinmektedir. Ayrıca bu aylarda doğan bebeklerin enfeksiyon açısından daha riskli olduğu daha önceki çalışmalar tarafından desteklenmektedir (105). Khor CS ve arkadaşlarının 10269 çocuk üzerinde yapılan 27 yıllık verileri içeren bir çalışmada RSV enfeksiyonunun özellikle yılın son aylarında pik yaptığı ve bu dönemde doğan ya da bir yaş altında olan infantların enfeksiyon açısından riskli olduğu tespit edilmiştir (105). Biz de çalışmamızda özellikle Aralık ve Ocak aylarında ve diğer kış aylarında doğan bebeklerin RSV enfeksiyonu geçirme oranlarının yüksek olduğunu bulduk.

Kreşe giden kardeş varlığı, sigara maruziyeti, anne sütü almış olmak prematürite gibi demografik veriler RSV'ye bağlı bronşiyolit olan grupta ve diğer viral etkenlere bağlı bronşiyolit olan grupta anlamlı fark göstermemiştir. Oysa geçmiş çalışmalarda bu etkenlerin RSV ve hastalık şiddetini artırdığına dair kanıtlar mevcuttur (78,79,93).

Papenburg ve arkadaşlarının çalışmasında evde 3 ve ya daha fazla çocuk olması, sigara maruziyeti, 35. gestasyonel haftanın altında doğmuş olmak ve konjenital kalp hastalığına sahip olmanın RSV enfeksiyonu şiddetini, hastanede kalış sürelerini ve oksijen ihtiyacının olduğu gün sayısını artırdığı bulunmuştur (93). Bizim çalışmamızda kontrol grubu olarak sağlıklı bebekleri değil yine alt solunum yolu enfeksiyonu geçiren ve çoğunlukla hastaneye yatış gerektiren bebekleri almış olmamız literatür ile aradaki bu farkı açıklamaktadır.

Çalışmamızda RSV'ye bağlı bronşiyolit geçiren çocuklar ve diğerleri arasında hastanede kalış süreleri, oksijen ihtiyacının olduğu gün sayısı, saturasyon düşüklüğü oranları (hipoksemi) arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Yine RSV bronşiyolitleri ve diğer viral alt solunum yolu enfeksiyonları arasında retraksiyon varlığı, takipne varlığı oranları benzerdir. Viral ajanların neden olduğu

bronşiyolit ve pnömoni genellikle ayrımı zor olan tablolardır. Hastaların fizik muayenesinde takipne, interkostal ve subkostal retraksiyonlar, burun kanadı solunumu, hışıltı, ronküsler krepitan raller vardır. Fizik muayene bulguları etyolojik ajanlar arasında belirleyici fark oluşturmadığı daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir ve bizim çalışmamızda bunu destekler niteliktedir (94). Bizim çalışmamızda da hastaların ateş, takipne retraksiyon, oksijen ihtiyacı, hastaneye yatış ihtiyacı karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır.

Literatürde RSV enfeksiyonuna bağlı özellikle küçük bebeklerde apne oluşabileceğini belirten çalışmalar mevcuttur. Guinea A ve arkadaşlarının 284 RSV'ye bağlı alt solunum yolu enfeksiyonu geçiren hasta üstünde yaptıkları çalışmada özellikle 6 hafta altındaki ve ağır bronşiyolit geçiren infantlarda apne oranının %25,7 olduğu saptanmıştır (95). Bizim çalışmamızda apne oranları RSV pozitif ve negatif hastalar arasında farklı bulunmamıştır, apne oranları RSV pozitif hastalarda %3 (n=3) , RSV negatif hastalarda %1'dir (n=1). Bunun nedeninin apneyle gelen hasta sayısının az olması (n=4) ve bir ay altındaki çocukların çalışmaya alınmaması olduğunu düşünüyoruz.

Ateşin RSV bronşiyolitlerinde çok yüksek olmadığı adenovirüs ve human metapnömovirüse bağlı bronşiyolitlerde daha sık ve yüksek saptandığı bilinmektedir (81). Çalışmamızda RSV enfeksiyonlarında ateşin yüksek derecelerde olmadığı görülmüştür, ateşi olan bebek oranı %37,6 bulunmuştur. Literatürlerde bu oran %30 olarak belirtilmektedir (81).

RSV bronşiyolitlerinin yaşamın ilerleyen dönemlerinde tekrarlayan hırıltı ataklarına neden olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda en az 6 ay takip edilebilen hastalarda RSV bronşiyoliti ve diğer etkenlere bağlı bronşiyolitte tekrarlayan hırıltı atağı oranları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. RSV enfeksiyonu geçiren hastalarda tekrarlayan hırıltı atağı görülme oranı %28,2, RSV dışındaki diğer viral ajanlara bağlı bronşiyolit geçiren hastalarda ise %31,5 olarak bulunmuştur. Fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Daniel J ve arkadaşlarının yayınladığı bir metaanaliz çalışmada tekrarlayan hırıltı atakları ve astım gelişiminde RSV enfeksiyonu kadar rhinovirus (HRV) enfeksiyonları da suçlanmaktadır. Hatta HRV enfeksiyonlarının daha yüksek risk

oluşturduğu belirtilmiştir (96). Bizim sonuçlarımızda bu bilgiyi destekler niteliktedir. Ama bizim çalışmamızda diğer viral ajanlara yönelik testler yapılmadığından, diğer ajanlarla ilişkili tekrarlayan hırıltı atakları ve astım riski arasında ilişki verememekteyiz.

RSV bronşiyoliti olan çocuklarda intravenöz mayi gereksinimi %65,9, diğerlerinde ise %68,5 oranında bulunmuştur, çalışmamızın yürütüldüğü hasta grubunun %77,2'sinin hastaneye yatırılması gerektiği dikkate alınır. İ.V. mayi uygulamasının yüksek oranda bulunması beklenen bir sonuçtur. Antibiyotik, sistemik steroid, inhale beta agonist, inhale hipertonic sodyum klorür ve rasemik epinefrin kullanım oranlarının RSV pozitif ve RSV negatif hastalarda farklı olmadığı tespit edilmiştir. Oysa ki literatürde viral etkenin tespit edilmesinin antibiyotik kullanımını azalttığına dair çalışmalar mevcuttur. Hızlı tanı ile birlikte de antibiyotiklerin gereksiz kullanımının azaltıldığı belirlenmiştir (11). Çalışmamızdaki bu farkın sekonder bakteriyel enfeksiyon düşünülen hastalara başlanan ampirik tedavilerden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

RSV bronşiyolitlerinde ve diğer bronşiyolitlerde eğer bebeklerin dispne belirtileri şiddetliyse ve hasta fayda görüyorsa bronkodilatör ajan olarak inhaler salbuterol veya rasemik epinefrin kullanımı önerilmektedir (29,97). Bizim hastalarımızda bronkodilatör kullanım oranları RSV enfeksiyonu geçiren hastalarda %90,6, diğerlerinde ise %88 oranında bulunmuştur. Bu yüksek oranlar çalışma ve kontrol grubunun çoğunlukla hastaneye yatış gerektirecek derecede takipneik ve dispneik hastalardan oluşması ile açıklanabilir.

Nebülize olarak verilen hipertonic salin tedavisi küçük havayollarındaki ödemi azalttığı ve mukus sekresyonunun atılımını kolaylaştırdığı için önerilmektedir. Zhang L ve arkadaşlarının 1095 hasta üzerinde yaptığı bir metaanaliz çalışmada hipertonic salin kullanımının etkinliği ve güvenilirliği gösterilmiştir. Hastaneye yatış süresini kısalttığına dair veriler de mevcuttur. (89) Bizim kliniğimizde ise nebülize hipertonic salin kullanım oranı az bulunmuştur (RSV pozitif olan grupta %5,9, diğerlerinde %6,5). Bu durumun öncelikle bronkodilatör tercih edilmesine ve hastaların bronkodilatörlere karşı yanıtının iyi olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Sistemik ya da inhaler steroid uygulaması ise sadece tekrarlayan bronşiyoliti olan çocuklarda ve erişkinlerde önerilen tedavilerdir. Bronşiyal sekresyonları ve hava yollarındaki obtrüksiyonu azaltsa da metaanaliz çalışmalarda bronşiyolitli infantlarda etkinliği kanıtlanmamıştır. Patel H ve arkadaşlarının yaptığı 1198 infantın verilerini içeren metaanaliz çalışmada placebo grupları ve sistemik steroid uygulanan grup arasında hastanede kalma, oksijen ihtiyacı ve dispne belirtileri arasında anlamlı fark olmadığı ortaya konulmuştur (98). Bizim kliniğimizde ise bu uygulamaların da oldukça sık olduğu ortaya çıkmıştır. Çalışmamızda steroid ve bronkodilatör uygulamaları sonrası prognoz ile ilgili veriler eksik olduğu için bu konuda net bir yargıya varamadık. RSV negatif hastalarda inhale steroid kullanımı daha yüksek saptanmıştır. Bu durumun RSV negatif hastalarda tekrarlayan hırıltı atağı oranının da daha yüksek olduğundan kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Hastalarımızda sadece ikisine hastanede yattığı ve RSV enfeksiyonu geçirdiği süre içerisinde palivizumab verilmiştir. Hiçbir hastamızda antiviral tedaviye başvurulmamıştır.

Hastalarımızda RSV olanların ve olmayanların white blood cell (WBC) ve C-reaktif protein (CRP) değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu veriler, bakteriyel pnömoni düşünülen hastaların çalışmaya dahil edilmemesi ile açıklanabilir. RSV'nin WBC ve CRP değerlerini belirgin yükseltmediği literatür tarafından desteklenmektedir. Laramao ve arkadaşlarının 1050 bronşiyolitli infant üzerinde yaptığı çalışmada RSV enfeksiyonu geçiren infantların ortalama beyaz küre ve CRP değerleri diğer gruba göre anlamlı olarak düşüktür (91). Biçer ve arkadaşlarının 301 tane 9 yaş altı viral alt solunum yolu enfeksiyonu geçiren ve hastaneye yatarak takip edilen çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada adenovirüs ve rinovirüse bağlı alt solunum yolu enfeksiyonu geçiren infantların beyaz küre sayısının RSV enfeksiyonu geçiren grup dahil diğerlerine göre daha yüksek olduğu ve özellikle adenovirüs enfeksiyonlarında belirgin monositoz olduğu bulunmuştur, CRP ve sedimentasyon değerleri hastalarda genellikle yüksek saptanmıştır (99).

Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak RSV'ye ve diğer viral ajanlara bağlı bronşiyolit geçiren infantların beyaz küre ve CRP değerleri yüksek bulunmamıştır.

RSV enfeksiyonu geçiren hastalarda AST değerleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. ALT değerleri arasında ise anlamlı fark bulunmamıştır. RSV enfeksiyonu geçiren hastaların %44'ünde, diğerlerinin ise %24'ünde AST değerleri yüksektir (p:0,003). RSV enfeksiyonu geçiren infantlarda ekstrapulmoner tutulumun nadir olduğu ancak konvülsiyon, hiponatremi, hepatit ve kalp yetmezliğine neden olabileceği bilinmektedir. Çalışmamızda kalp yetmezliği toplam 9 hastada (%5) bulunmuştur. Eisenhut M tarafından yoğunbakımda RSV'ye bağlı alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle takip edilen hastalarda uygulanan metaanaliz çalışmada hepatik enzim yüksekliği %49 oranında tespit edilmiştir. Konjenital kalp hastalığı olan çocuklarda bu oran %80'lere çıkmaktadır. Çalışmamızdaki AST değerlerindeki yükseklik literatür ile uyumludur. Yine aynı çalışmada RSV enfeksiyonu geçiren çocuklarda hiponatremi oranı %33 bulunmuştur ve hiponatremi nedeni olarak uygunsuz ADH sendromu düşünülmüştür. Hiponatremiye bağlı nöbet geçiren 4 çocukta bakılan serum ADH düzeyleri de, uygunsuz ADH sendromu ile ilişkili olarak yüksek bulunmuştur (100). Çalışmamızda hiponatremi oranı RSV enfeksiyonu geçiren infantlarda %31,7 diğerlerinde ise %5,8 bulunmuştur, hiponatremi oranı RSV enfeksiyonu geçirenlerde anlamlı şekilde yüksek olup literatür bilgisi ile uyumlu bir sonuçtur.

Hiponatreminin olası mekanizmaları arasında uygunsuz ADH sendromu, oral alımın azalmış olması ve uygunsuz sıvı tedavisi sayılmaktadır (100). Çalışmamızda hastalarda hiponatremi ve idrar dansitelerine bakmış olmamız ve idrar dansitelerinin RSV enfeksiyonu olmayan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olması hiponatremi nedeni olarak hastalarımızda uygunsuz ADH sendromu yerine oral alım azlığını sebep göstermemize neden olmuştur. İdrar dansitesi değerine hastalarımızın %49'unda ulaşılmıştır. Bu nedenle uygunsuz ADH sendromu sıklığı yönünden bir öngöründe bulunulamamıştır.

Çalışmamızda platelet sayısı sadece bir hastada düşük bulunmuştur. Platelet sayısı yüksek olanlarda RSV enfeksiyonu geçirenler ve geçirmeyenler arasında anlamlı fark yoktur. Fakat mean platelet volüm (MPV) değeri RSV enfeksiyonu geçirenlerde anlamlı şekilde düşüktür. RSV enfeksiyonu geçiren hastalarda MPV düşüklüğü oranı

%71.8'dir, diğerlerinde ise %18,9'dur. RSV enfeksiyonu geçiren hastalarda MPV'nin düşük olma eğilimi RSV olmayan hastalara göre anlamlı şekilde fazla bulunmuştur.

Rhenshaw AA ve arkadaşlarının 158 pnömoni veya havayolu obstrüksiyonu nedeniyle bronkoskopi yapılan, bronkoalveoler lavaj sıvısından alınan örneklerle viral kültürde ya da immünokromatografik yöntemle RSV enfeksiyonu geçirdiği ispatlanan hasta üzerinde yaptıkları çalışmada RSV enfeksiyonu geçirenlerin rastgele seçilmiş kontrol grubuna göre MPV değerleri anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. MPV değerinin düşük olmasının %71 sensitivite ve %49 spesifiteyle RSV enfeksiyonunu düşündürdüğü belirtilmiştir (103). Bizim çalışmamızın bu çalışmadan üstünlüğü MPV değeri karşılaştırılmasının rastgele seçilmiş bir kontrol grubuyla değil, yine viral alt solunum yolu enfeksiyonu geçiren, klinik ve demografik verileri arasında fark bulunmayan, aynı yaş grubu hastalarla yapılmış olmasıdır.

Karadağ E ve arkadaşlarının pediatrik yaş grubundan 196 toplum kaynaklı pnömoni hastasında yaptıkları çalışmada hem hastaneye yatırılan hastalarda (n=108) hem de ayaktan takip edilen hastalarda (n=88) MPV değerinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük olduğu gözlemlenmiş, MPV için cutt-of olarak 8,1 fL değerini kabul edilmesi gerektiği bulunmuştur (101).

Mete E ve arkadaşlarının 100 rotavirüs gastroenteriti tanısı alan ve 100 rotavirüs dışı gastroenterit tanısı alan hastada yaptığı , kontrol grubu olarak 100 adet sağlıklı çocuğun alındığı çalışmada kontrol grubu ile gastroenteritli hasta grubu arasında MPV düşüklüğü yönünden anlamlı fark bulunmuş, ancak rotavirüs ile diğer gastroenterit etkenlerinin yaptığı enfeksiyonlarda MPV değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır (102).

MPV değeri platelet yaşı ile de ilişkilidir. Önceki çalışmalarda trombosit sayısı normalken MPV değerinin yüksekliğinin diyabet, obezite, alkol kullanımı ile ilişkili olabileceği, düşüklüğün ise çeşitli enfeksiyonlarla birlikte ortaya çıkabildiği desteklenmekte, bu değerinin negatif akut faz reaktanı olabileceği belirtilmektedir (102,103). Fakat çalışmamızda RSV negatif ve pozitif grup arasında CRP ve beyaz küre değerleri arasında anlamlı fark yokken MPV değerleri arasında anlamlı fark saptanmıştır. RSV 'ün hangi mekanizmayla MPV değerini düşürdüğü açık değildir,

ancak bu verinin RSV ve non-RSV viral bronşiyolitlerin ayırıcı tanısında kullanılabileceği dikkat çekicidir. Bu konuda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

RSV enfeksiyonu geçiren hastalarda mean corpuscular volume (MCV) değerinin yüksek bulunduğu gözlemlenmiştir. Bunun nedeni olarak yaşamın ilk iki ayı içerisindeki infantlarda RSV görülme oranının daha yüksek olması ve yine bu hastalarda, fizyolojik olarak MCV değeri yüksek olduğu için bu sonucun saptandığını düşünmekteyiz. 8-12 hafta arasındaki hastalarda ise fizyolojik anemi nedeniyle MCV değerleri düşük bulunmaktadır (104).

Çalışmamızı planlarken RSV enfeksiyonu geçiren prematür infantlarda palivizumab kullanılan ve kullanılmayan bebekler arasında hastaneye yatış oranları, hastanede kalış süreleri ve oksijen ihtiyaçlarının olduğu gün sayıları arasında fark olup olmadığını da bulmayı amaçlamıştık. Çalışmamızda bu oranlar arasında anlamlı fark bulamadık. Ancak çalışmamızdaki prematüre ve palivizumab kullanılan infant sayısı oldukça düşük olduğu için bu konuda daha kapsamlı çalışmalar yapılması gerektiği kanısındayız.

SONUÇ

RSV çocukluk çağında, özellikle infantil dönemde görülen alt solunum yolu enfeksiyonlarının önemli bir etyolojik faktörüdür. Özellikle kronik akciğer hastalığı ve konjenital kalp hastalığı olan infantlarda önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. RSV enfeksiyonlarının laboratuvar tanısı halk sağlığı ve sağlık ekonomisi açısından önemlidir. Hızlı tanı ile birlikte antibiyotiklerin gereksiz kullanımı azaltılmakta, nazokomiyal yayılım engellenmekte, ciddi hastalığı olan çocuklarda antiviral tedavi erken başlanılabilmektedir (11).

Bu çalışmaya, çalışma grubu olarak 1-24 ay arasında, viral alt solunum yolu ön tanısıyla RSV antijen taranması yapılan ve RSV antijeni pozitif saptanan hastalar alınmıştır. Kontrol grubu olarak da aynı yaş grubu, aynı demografik özellikleri olan, ayrıca viral alt solunum yolu enfeksiyonu geçirdiği düşünülen RSV antijeni negatif hastalar seçilmiştir. Çalışma ve kontrol grubumuzdaki hastalarda primer bakteriyel enfeksiyonlar dışlanmıştır. Hastaların klinik ve muayene bulguları arasında fark saptanmamıştır. Ateş, takipne, retraksiyon varlığı, oksijen satürasyon düşüklüğü, hastanede yatış oranları ve hastanede kalınan gün sayıları, oksijen ihtiyacının olduğu gün sayıları benzerdir.

1- Laboratuvar değerlerinde hiponatremi oranı RSV enfeksiyonu geçiren hastalarda diğerlerine göre anlamlı şekilde fazladır.

2- AST değerindeki yükseklik oranı RSV geçiren hastalarda anlamlı şekilde yüksektir.

3- RSV enfeksiyonu geçiren hastalarda MPV değerlerindeki düşüklük oranı anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Bizim çalışmamız literatürde bu bulguyu belirten 2. çalışmadır. Bizim çalışmamızın bir önceki çalışmaya göre üstünlüğü ise MPV düşüklüğü yönüyle karşılaştırmanın diğer viral alt solunum yolu enfeksiyonu geçiren hastalarla yapılmış olmasıdır.

Öneriler: RSV enfeksiyonlarında ekstrapulmoner biyokimyasal parametlerdeki değişikliklerin patogenezi tam bilinmemektedir, RSV'ün hangi mekanizmayla MPV düşüklüğü, hiponatremi ve AST yüksekliği yaptığı daha geniş ve prospektif çalışmalarla ortaya konulmalıdır.

11. Lukšić I, Kearns PK, Scott F, Rudan I, Campbell H, Nair H. Viral etiology of hospitalized acute lower respiratory infections in children under 5 years of age -- a systematic review and meta-analysis. *Croat Med J.* 2013 Apr;54(2):122-34. Review.
12. Hall CB. Respiratory Syncytial Virus. In: *Principles and Practice of Clinical Virology.* Eds: Zuckerman AJ, Banatvala JE, Pattison JR. John Wiley and Sons, Chichester. 1994:270-272
13. Collins P, Chanock R, Murphy B. Respiratory Syncytial Virus. In: *Fields Virology.* Eds: Knipe DM, Howley PM. 4th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2001:1341-1379.
14. Mandel GL, Bennett JE, Dolin R, Mandell Douglas and Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases. 4th Ed. United States of America: Churchill Livingstone Inc, 1995:1501-1519
15. Murphy F.A.: Virus Taxonomy, 'Fields B.N., Knipe D.M., Howley P.M.: Fields Virology' kitabında. s.15, Lipponcott-Raven Publishers; Phiadelphia(1996)
16. Storch GA.: Respiratory syncytial virus In: Long S.S., Pickering LK., Prober CG. (eds.) *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases* 1 st. Edition Churchill Livingstone 1997; 1247-1254
17. Hall C.B., Mc Carthy C.A.: Respiratory syncytial virus. In: Mandell G.L. Bennett J.E., Dolin R.: *Principles and Practice of Infectious Diseases* 4 th. edition Churchill Livingstone 1995; 1501-1509
18. Fletcher J.N., Smyth R.L., Thomas H.M., Ashby D., Hart C.A.: Respiratory syncytial virus genotypes and disease severity among children in hospital. *Arch Dis Child* 1997; 77, 508-511
19. Ogra PL. RSV: The virüs, the disease and the immun response. *Ped Res Rev*, 2004;5 (suppl A):119-126
20. Ruuskanen O, Ogra PL. Respiratory syncytial virus. *Curr Probl Pediatr*, 1993 Feb;23(2):50-79
21. Langedijk J.P.M., Brandenburg A.H., Middel W.G.J., Obsterhaus A.B., Meleon R.H., Oirschot J.T. (1997). A subtype-specific peptide-based enzyme immunassay for

- detection of antibodies to the G protein of human respiratory syncytial virus is more sensitive than routine serological tests. *J. Clin. Microbiol.* 35:1656-1660
22. Sullender WM, Mufson MA, Prince GA, Anderson LJ, Wertz GW. Antigenic and genetic diversity among the attachment proteins of group A respiratory syncytial virus that have caused repeat infections in children. *J Infect Dis*, 1998;178:925-932
 23. Hall CB, Walsh EE, Schnabel KC et al: Occurrence of groups A and B of respiratory syncytial virus over 15 years associated epidemiologic and clinical characteristics in hospitalized and ambulatory children, *J Infect Dis* 1990; 162 (6) : 1283-90.
 24. Buraphacheep W, Britt WJ, Sullender WM. Detection of antibodies to respiratory syncytial virus attachment and nucleocapsid proteins with recombinant baculovirus-expressed antigens. *J Clin Microbiol*, 1997;35:354-357.
 25. Heilman CA. Respiratory syncytial virus and parainfluenza viruses. *J Infect Dis*, 1990;161:402-406.
 26. Siqueira M.M., Nascimento J.P., Portes S.A.R., Schuy W. (2003). Enzyme immunoassay for respiratory syncytial virus: rapid detection in nasopharyngeal secretions and evaluation of isolates representing different RSV subgroups. *J. Clin. Lab. Anal.* 7:130-133
 27. Hambling M. Survival of the respiratory syncytial virus during storage under various conditions. *Br J Exp Pathol*, 1964;45:647-655.
 28. Hall C, Geiman J, Douglas RG. Possible transmission by fomites of respiratory syncytial virus. *J Infect Dis*, 1980;141:98-102.
 29. Watts KD, Goodman DM. Wheezing infants: Bronchiolitis. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th ed. Philadelphia: WB Saunders. pp:1773-1777, 2007.
 30. Yılmaz G, Uzel N, Isik N, Baysal SU, Aslan S, Badur S. Viral lower respiratory tract infections in children in İstanbul, Turkey. *Pediatr Infect Dis J*, 1999;18(2):173.
 31. Hacimustafaoğlu M. RSV Enfeksiyonları. *Ankem Derg.* 2006;20(ek29):240-247.
 32. Hacimustafaoğlu M, Celebi S, Aynacı E et al: The progression of maternal RSV antibodies in the offspring, *Arch Dis Child*, 2004;89(1):52-53.

33. Stang P, Brandenburg N, Carter B. The economic burden of respiratory syncytial virus-associated bronchiolitis hospitalizations. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2001;155:95-96.
34. Mazumdar J, Chawla-Sarkar M, Rajendran K, Ganguly A, Sarkar UK, Ghosh S, Sarkar MD, Maulik S. Burden of respiratory tract infections among paediatric in and out-patient units during 2010-11. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013 Mar;17(6):802-8.
35. Kim JK, Jeon JS, Kim JW, Rheem I. Epidemiology of respiratory viral infection using multiplex rt-PCR in Cheonan, Korea (2006-2010). *J Microbiol Biotechnol*. 2013 Feb;23(2):267-73.
36. Hall CB, Douglas RG. Modes of transmission of respiratory syncytial virüs. *J Pediatr*, 1981;99(1):100-103.
37. Welliver CR, Ogra PR. Respiratory syncytial virüs In: Gorbach Sherwood L, Bartlett John G, Blacklow Neil R (eds). *Infectious Diseases*, 2th Edition, W B Saunders Company, 1998;2148-2150.
38. Garofalo RP, Hintz KH, Hill V, Patti J, Ogra PL, Welliver RC A comparison of epidemiologic and immunologic features of bronchiolitis caused by influenza virus and respiratory syncytial virus *J Med Virol*. 2005;75(2):282.
39. Armstrong D, Cohen J. *Infectious Diseases*. London: Harcourt Publishers Ltd, Volume 2, 1999:8.9-11.
40. Legg JP, Hussain IR, Warner JA, Johnston SL, Warner JO Type 1 and type 2 cytokine imbalance in acute respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(6):633.
41. Visscher DW, Myers JL. Bronchiolitis. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3(1):41-47.
42. Langley JM, LeBlanc JC, Wang EE, Law BJ, McDonald NE, Mitchell I, Stephens D, McDonald J, Boucher FD, Dobson S. Nasocomial respiratory syncytial virus in Canadian pediatric hospitals: a Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada study. *Pediatrics*, 1997 Dec;100(6):943-946.

43. Phelan PD, Williams HE. Ventilatory studies in healthy infants. *Pediatr Res*, 1969 Sep; 3(5):425-432.
44. Wohl ME, Stigol LC, Mead J. Resistance of the total respiratory system in healthy infants and infants with bronchiolitis. *Pediatrics*. 1969 Apr;43(4):495-509.
45. Wohl M. Bronchiolitis. *Pediatr Ann*,1986;15:307-313.
46. Reynold E. Arterial blood gas tensions in acute disease of lower respiratory track in infancy. *Br Med J*, 1963;1:1192-1195.
47. Rice R, Loda F. A roentgenographic analysis of respiratory syncytial virus pneumonia in infants. *Radiology*, 1966;87:1021-1027.
48. Simpson W, Hacking P, Court D, et al. The radiological findings in respiratory syncytial virus infection in children: Part II: The correlation of radiological categories clinical and virological findings. *Pediatr Radiol*, 1974;2:155-160.
49. Friis B, Eiken M, Hornsleth A, et al. Chest x-ray appearances in pneumonia and bronchiolitis. *Acta Paediatr Scand*, 1990;79:219-225.
50. Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Kasel JA, Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child*. 1986;140(6):543.
51. Hall CB, Long CE, Schnabel KC, Respiratory syncytial virus infections in previously healthy working adults. *Clin Infect Dis*. 2001;33(6):792.
52. Lindgren C, Jing L, Graham B, Grögaard J, Sundell H, Respiratory syncytial virus infection reinforces reflex apnea in young lambs. *Pediatr Res*. 1992;31(4 Pt 1):381.
53. Church NR, Anas NG, Hall CB, Brooks JG, Respiratory syncytial virus-related apnea in infants. Demographics and outcome. *Am J Dis Child*. 1984;138(3):247.
54. Hall CB, Walsh EE. Respiratory syncytial virus. In: *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 6th ed, Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL (Eds), Saunders, Philadelphia 2009. p.2462

55. Lina B, Valette M, Foray S, Luciani J, Stagnara J, See DM, Aymard M, Surveillance of community-acquired viral infections due to respiratory viruses in Rhone-Alpes (France) during winter 1994 to 1995. *J Clin Microbiol.* 1996;34(12):3007
56. Diagnosis and management of bronchiolitis. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis Pediatrics. 2006;118(4):1774.
57. Hall CB, Powell KR, MacDonald NE, Gala CL, Menegus ME, Suffin SC, Cohen HJ. Respiratory syncytial virus infection in children with compromised immune function. *N Engl J Med*, 1986;10;315(2):77-81.
58. Wald TG, Miller BA, Shult P, Drinka P, Langer L, Gravenstein S, Can respiratory syncytial virus and influenza A be distinguished clinically in institutionalized older persons? *J Am Geriatr Soc.* 1995;43(2):170.
59. Occult serious bacterial infection in infants younger than 60 to 90 days with bronchiolitis: a systematic review. Ralston S, Hill V, Waters A *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2011 Oct;165(10):951-6
60. Régnier SA, Huels J, Association Between Respiratory Syncytial Virus Hospitalizations in Infants and Respiratory Sequelae: Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J.* 2013 Aug;32(8):820-6.
61. Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, Winkler-Seinstra PL, Meijer A, Kimpen JL, Bont L, Dutch RSV Neonatal Network, Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. *N Engl J Med.* 2013 May;368(19):1791-9.
62. MI, Englund JA, Snover D, Bitterman PB, McGlave Medicine (Baltimore). Respiratory syncytial virus-induced acute lung injury in adult patients with bone marrow transplants: a clinical approach and review of the literature. *Hertz* 1989;68(5):269.
63. Noah T, Henderson F, Wortman I, et al. Nasala cytokine production in viral acute respiratory infection of childhood. *J Infect Dis*, 1995;171:584-592.

64. Welliver R, Garofalo R, Ogra P. Beta-chemokines, but neither T-helper type 1 nor T helper type 2 cytokines, correlate with severity of illness during respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J*, 2002;21:457-561.
65. Hirayama K, Sakazaki H, Murakami S, et al. Sequential MRI, SPECT and PET in respiratory syncytial virus encephalitis. *Pediatr Radiol*, 1999;29:282-286.
66. Domrat F., Roberts N.J., Walsh E.R., Dagan R.: Respiratory syncytial virus infection of human mononuclear leucocytes in vitro and in vivo. *J Infect Dis* 1985; 152: 5, 895–902 81.
67. Pediyatrik Akciğer Hastalıkları Çalışma Grubu. Toraks Derneği Akut Bronşiyolit Tanı ve Tedavi Rehberi. *Toraks Dergisi*, 2002;3(ek 3):35.
68. Meurman O, Ruuskanen O, Sarkkinen H, Hanninen P, Halonen P. Immunglobuline class-specific antibody response in respiratory syncytial virus infection measured by enzyme immunoassay. *J Med Virol*, 1984;14(1):67-72.
69. Murphy BR, Alling DW, Snyder MH, Walsh EE, Prince GA, Chanock RM, et al. Effect of age and preexisting antibody on serum antibody response of infants and children to the F and G glycoproteins during respiratory syncytial virus infections. *J Clin Microbiol*, 1986 Nov;24(5):894-898.
70. Leung AKC, Klinier JD, Davies HD. Respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Nat Med Assoc*. 2005;97(12):1708-1713.
71. Ahluwalia G, Embree J, McNicol P, Law B, Hammond GW Comparison of nasopharyngeal aspirate and nasopharyngeal swab specimens for respiratory syncytial virus diagnosis by cell culture, indirect immunofluorescence assay, and enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol*. 1987;25(5):763.
72. Englund JA, Piedra PA, Jewell A, Patel K, Baxter BB, Whimbey E , Rapid diagnosis of respiratory syncytial virus infections in immunocompromised adults. *J Clin Microbiol*. 1996;34(7):1649.
73. Johnson F B: Transport of viral specimens, *Clin Microbiol Rew* 3: 120 (1990).

- and mediastinum, In Jurrent Pediatric Diagnosis and Treadment 16th ed. 2003: 459-491, 492-501.
83. Kugelman A, Raibin K, Dabbah H, Chistyakov I, Sruogo I, Even L, Bzezinsky N, Riskin A, Intravenous fluids versus gastric-tube feeding in hospitalized infants with viral bronchiolitis: a randomized, prospective pilot study. *J Pediatr.* 2013;162(3):640
 84. Inci Hanna S, Tibby SM, Durward A, Murdoch IA , Incidence of hyponatraemia and hyponatraemic seizures in severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Acta Paediatr.* 2003;92(4):430.
 85. Schuh S, Update on management of bronchiolitis. *Curr Opin Pediatr.* 2011 Feb;23(1):110-4
 86. Sung RYT, Yin J, Oppenheimer SJ, Tam JS, Lau J. Treatment of respiratory syncytial virus infection with recombinant interferon alpha-2a. *Arch. Dis. Child,* 1993; 69:440-442.
 87. Sanchez I, Koster JD, Powell RE, Wolstein R, Chernick V. Effect of racemic epinephrine and salbutamol on clinical score and pulmonary mechanics in infants with bronchiolitis, *The Journal of Pediatrics.* 122 (1):145- 151 (1993).
 88. King VJ, Viswanathan M, Bordley WC, Jackman AM, Sutton SF, Lohr KN, Carey TS, Pharmacologic treatment of bronchiolitis in infants and children: a systematic review., *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004;158(2):127.
 89. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright C, Klassen TP. Nebulized hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. October 2009.
 90. Harkensee C, Brodlie M, Embleton ND, Mchean M, Passive immunisation of preterm infants with palivizumab against RSV infection,*J Infect* 2006; 52(1): 2-8
 91. Lamarao LM, Ramos FL, Mello VA, Santos MC, Barbagelata LS, Justino MC, Prevalence and clinical features of respiratory syncytial virus in children hospitalized for community acquired pneumonia in Nothern Brazil, *bmc infect Dis.* 2012 May 16;12:119

92. Xiao NG, Zhang B, Duan ZJ, Xie ZP, Zhou QH, Zhong LL, Gao HC, Ding XF, Zeng SZ, Huang H, Hou YD. [Viral etiology of 1165 hospitalized children with acute lower respiratory tract infection]. 2012 Jan;14(1):28-32.
93. Papenburg J, Hamelin MÈ, Ouhoummane N, Carbonneau J, Ouakki M, Raymond F, Robitaille L, Corbeil J, Caouette G, Frenette L, De Serres G, Boivin G. Comparison of Risk Factors for Human Metapneumovirus and Respiratory Syncytial Virus Disease Severity in Young Children. *J Infect Dis.* 2012 Jul 15;206(2):178-89
94. Gruber W.C, Bronchiolitis. In: Long S.S., Pickering L.K., Prober C.G., (eds) *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases* 1 st. Edition Churchill Livingstone 2002; 246-250
95. López Guinea A, Casado Flores J, Martín Sobrino MA, Espínola Docio B, de la Calle Cabrera T, Serrano A, García Teresa MA. Severe bronchiolitis. Epidemiology and clinical course of 284 patients. *An Pediatr (Barc).* 2007 Aug;67(2):116-22. Spanish.
96. Daniel J. Jackson, MD and Robert F. Lemanske, Jr, MD, The role of respiratory virus infections in childhood asthma inception; *Immunol Allergy Clin North Am.* 2010 Nov;30(4):513-22
97. Langley JM, Smith MB, LeBlanc JC, Joudrey H, Ojah CR, Pianosi P, Racemic epinephrine compared to salbutamol in hospitalized young children with bronchiolitis; a randomized controlled clinical trial ;*Pediatr.* 2005;5(1):7.
98. Patel H, Platt R, Lozano JM, Wang EE, Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children; *Cochrane Database Syst Rev.* 2004
99. Bicer S, Giray T, Çöl D, Erdağ GÇ, Vitrinel A, Gürol Y, Çelik G, Kaspar C, Küçük Ö, Virological and clinical characterizations of respiratory infections in hospitalized children. *Ital J Pediatr* 2013 Mar 27;39:22
100. Eisenhut M, Extrapulmonary manifestations of severe respiratory syncytial virus infection--a systematic review. *Crit Care.* 2006;10(4):R107.

101. Karadag-Oncel E, Ozsurekci Y, Kara A, Karahan S, Cengiz AB, Ceyhan M, The value of mean platelet volume in the determination of community acquired pneumonia in children. *Ital J. Pediatr* 2013 Mar 8;39:16
102. Mete E, Akelma AZ, Cizmeci MN, Bozkaya D, Kanburoglu MK, Decreased mean platelet volume in children with acute rotavirus gastroenteritis. *Platelets*; 2013 Feb 12
103. Renshaw AA, Drago B, Toraya N, Gould EW. Respiratory syncytial virus infection is strongly correlated with decreased mean platelet volume. *Int J Infect Dis.* 2013 Sep;17(9):e678-80
104. Lubin BH, "Reference Values in Infancy and Childhood – Hematology of Infancy and Childhood" Nathan DG, and Oski FA 2nd ed, Philadelphia PA, WB Saunders Co 1981, 1552-74.
105. Khor CS, Sam IC, Hooi PS, Quek KF, Chan YF. Epidemiology and seasonality of respiratory viral infections in hospitalized children in Kuala Lumpur, Malaysia: a retrospective study of 27 years. *BMC Pediatr.* 2012 Mar 20;12:32.

